

*al Chiarissimo Prof. Leo Fava
maggio dell'8.*

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Parma

diretta dal Prof. V. MIBELLI

B. 9 10

SULLA ETIOLOGIA DELLA SIFILIDE

RIVISTA STORICO - CRITICA

DEL

Dottor AGOSTINO PASINI



PARMA

TIPOGRAFIA BIANCHI E SCHIANCHI

1905.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Parma

diretta dal Prof. V. MIBELLI

SULLA ETIOLOGIA DELLA SIFILIDE

RIVISTA STORICO - CRITICA

DEL

DoTT. AGOSTINO PASINI



PARMA

TIPOGRAFIA BIANCHI E SCHIANCHI

1905.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Parma

DIRETTA DAL PROF. V. MIBELLI

SULLA ETIOLOGIA DELLA SIFILIDE

RIVISTA STORICO - CRITICA

DEL

DoTT. AGOSTINO PASINI.

Su pochi argomenti si è fatto un così grande dispendio di osservazioni, di ricerche e discussioni, quanto su quello della etio-
logia della sifilide, senza che dalle stesse sia scaturita in alcun
modo la verità. Il contrasto è tanto più stridente, quando si con-
sidera, che la sifilide è una malattia la quale fu descritta nel suo
decorso tipico ed è bene conosciuta in tutte le varie fasi da ormai
quattro secoli, e che essa va annoverata fra le poche, per le quali
fu ammessa di accordo universale la natura infeziosa, molto pri-
ma che spuntasse l'era della batteriologia.

Le conoscenze sulla essenza della sifilide subirono vicende
varie, giacchè mentre questa malattia era stata dapprima bene
conosciuta e descritta sullo scorcio del secolo XV e principio
del XVI, allorchè assunse un andamento epidemico, ed ebbe una
rapida diffusione in tutta Europa, venne più tardi confusa con
tutte le altre che hanno sede agli organi genitali, dominando
la scuola così detta dell'*identismo* la quale considerava come
dovuti ad un medesimo agente patogeno tanto la sifilide quanto
la blenorragia e l'ulcera venerea, e l'altra scuola dell'*unicismo*,
la quale divise le malattie veneree a forma così detta catarrale
da quelle a tipo ulcerativo, ed annoverò fra le prime la blenor-
ragia, la balanopostite, fra le seconde l'ulcera venerea e l'acci-
dente iniziale della sifilide, attribuendo quest'ultime ad un'*unica*
causa morbigena.

La teoria del *dualismo*, la quale riconobbe in modo definitivo alla sifilide una assoluta indipendenza dalle altre malattie veneree, sorse con l'alba della batteriologia, ed arrise allora la speranza, che la essenza della sifilide avrebbe trovato nella ricerca batteriologica una sicura dimostrazione con la scoperta del suo agente virulento.

Ma tale speranza fu delusa!

Corpi specifici e microrganismi di ogni specie furono indicati, quale dell'uno e quale dall'altro autore, come l'agente specifico e patogeno della sifilide, ma nessuno di essi ha resistito alla critica. Le difficoltà non hanno però fiaccato l'energia e l'entusiasmo scientifico degli studiosi, poichè, se da una parte la ricerca diretta dell'agente virulento non ha valso a dimostrarne, in modo sicuro, la presenza, da un'altra il moltiplicarsi delle osservazioni cliniche ed il loro studio, hanno rafforzato sempre più nella mente dei sifilografi il concetto della sua esistenza.

Solo, col volgere degli anni, si è mutato indirizzo nella ricerca. Il problema etiologico si dimostrava una fortezza inspiegabile aggredita di fronte, con la ricerca diretta del suo agente patogeno, e molti tentarono di aggredirlo di fianco, con lo studio dei problemi che sono ad esso intimamente collegati: tentando cioè la sieroterapia, e cercando nella grande scala zoologica degli animali che fossero capaci di contrarre la malattia.

Per trattare pertanto della etiologia della sifilide, e valutare la entità degli studii che su di essa furono fatti, io reputo necessario dire particolarmente di ciascun ordine di ricerche, a cominciare da quelle batteriologiche, per venire a quelle fatte sui sieri, e sulla ricettività degli animali.

Ricerche batteriologiche.

La tendenza a spiegare la contagiosità della sifilide ammettendo la esistenza di un microrganismo fornito di un potere patogeno risale al principio del secolo scorso, e Swediaur, fin dal 1817, scriveva: « mi sembra probabile che il virus sifilitico, applicato su un di corpo sano, si moltiplichi per una specie di fermenta-

zione e di assimilazione, e che, dopo avere così causato delle ulcere alle parti genitali o alla superficie del corpo, esso venga assorbito in parte dai vasi linfatici e portato nelle ghiandole linfatiche più vicine,... ».

Anche più tardi, nel 1837, il Donnè spiegava la contagiosità della sifilide ammettendo « la esistenza di un microrganismo provvisto di un potere deleterio », ed appoggiava la sua credenza sia a quella di Cullier in « animaletti particolari delle ulcere sifilitiche », sia alla osservazione personale di un parassita, che non sarebbe altro che il « vibrio lineula », ossia uno spirillo, che era già stato descritto da Müller.

Non è il caso di discutere il valore di questi reperti, molto più che gli stessi AA. gliene attribuirono uno molto relativo. Essi però ci dimostrano, che la convinzione che la sifilide sia una malattia microbica, ha preceduto il fiorire dell'epoca batteriologica, e formano uno strano contrasto con le idee che ancora dal 1894 professava G. Hoffmann. Questo autore ha sostenuto, che la sifilide si trasmette per ereditarietà o per inoculazione diretta da un organismo ad un altro per il tramite di cellule provviste di una speciale tendenza morbigena, ed ha stimato motivo sufficiente a combattere la teoria microbica il fatto della eredità spermatica, giacchè, egli dice, non si può ammettere che lo sperma sia infettante, non possedendo gli spermatozoi alcuna facoltà propria di riproduzione. Non credo opportuno, in questo momento, di sollevare alcuna discussione sulla infettività dello sperma: solo mi limito a notare col Baumgarten, che questo problema non è ancora risolto, e che, ad ogni modo, la mancanza di una riproduzione propria dello spermatozoo non toglie che lo stesso possa contenere un agente microbico, e trasportarlo a moltiplicarsi nell'ovulo ch'esso medesimo feconda, e nel quale l'elemento spermatico si moltiplica.

Dei fatti precisi di ricerca batteriologica nella sifilide furono pubblicati solo a cominciare dal 1869. In tale anno Hallier segnalò nel sangue di individui « colpiti da sifilide costituzionale » la presenza di corpi foggianti a micrococchi, i quali, secondo le osservazioni di quell'autore, penetrano nei globuli rossi, e vi determinano la formazione di vacuoli. Un tale reperto non ebbe

mai conferma, a meno che di un fatto eguale non abbia inteso di parlare il Losterfer nel 1872 ed il Lasdorfer nel 1900, allorché asserirono che nel sangue dei sifilitici esistono dei piccoli corpi elissoidali, opachi, della grandezza dei granuli di un leucocita granuloso, muoventesi fra i globuli rossi, e soggetti a trasformarsi in detrito.

Le osservazioni di Hallier caddero in dimenticanza senza aver sollevato alcuna discussione nè in pro nè in contro. A quelle di Losterfer contraddissero Wedl e Vaida, dimostrando che i corpuscoli da lui osservati esistono non solamente nel sangue dei sifilitici, ma anche in quello di persone affette da leucemia, da cancro, ed ancora nel sangue normale. Mentre però le conoscenze morfologiche di quei tempi sul sangue non permisero di determinare la natura dei corpuscoli osservati da Losterfer, cosicchè Wedl sostenne ch'essi erano di natura adiposa, Vaida che erano formati da una sostanza albuminoide, senza determinarne la provenienza, Biesiadecki ch'erano granulazioni di paraglobulina, le nozioni acquistate in questo ultimo trentennio sulla morfologia del sangue si prestano troppo, come osserva anche il Baumgarten, a identificare queste speciali formazioni, descritte alla distanza di trent'anni dai due autori viennesi, con gli *ematoblasti* di Hayem, indicati anche col nome di *piastrine* da Bizzozzero e di *globuline* da Donné, per discutere più oltre sulla loro essenza, e meno ancora per lasciar credere, ch'essi costituiscono dei corpi specifici esistenti nel sangue dei sifilitici.

Accenno appena alle spore che il Klotzsch avrebbe riscontrato nel 1870, sia nel sangue che nelle squame della psoriasi palmare di individui in periodo secondario, e credo ancora sufficiente il citare appena il parassita descritto da Bruhlkens, da Salisbury col nome di — *crypta syphilitica* —, ancorchè parecchi anni dopo, nel 1889, il Cutter abbia tentato di farlo rivivere, tornando a descriverlo sotto la denominazione di — *crypta syphilitica filaments* — ed attribuendogli un valore patognomnico nella diagnosi della malattia.

Il concetto di riportare la infezione sifilitica a formazioni

specifiche, che non sono bene definibili dal lato batteriologico, è ancora oggidì condiviso da parecchi Autori, rafforzato forse dalla circostanza, che tutti i mezzi sia di colorazione che di coltura e di inoculazione indicati dalla batteriologia come atti a svelare la presenza delle diverse specie microbiche, non hanno dato nella sifilide alcun risultato sicuro. A quest' ultimo però, come vedremo subito, sono ben lungi dall' essere giunti gli Autori, che indirizzarono le proprie ricerche alla dimostrazione di forme specifiche!

Doehle, nel 1892, riferiva di aver osservato nel secreto di 4 sifilomi, in gomme del fegato e del polmone, nel contenuto di bolle di pemfigo palmare in tre casi di lue ereditaria, dei corpi protoplasmatici, provvisti di movimenti, e talvolta forniti di ciglia, soggetti a mutare di forma, e ad assumere le foggie più strane: questi corpi si potevano colorire nei pezzi induriti usando una soluzione di Saffranina in acqua di anilina. Doehle avanzò allora con riserbo la ipotesi, che tali corpi fossero dei protozoi, e che potessero rappresentare l' agente specifico della sifilide: ma nel 1898, in seguito a nuove ricerche mediante uno speciale metodo di colorazione alla Ematossilina e Fucsina fenica, con il quale constatò la loro costante presenza nelle cellule accanto al nucleo, lo stesso Autore non esitò a qualificarli come il — *Syphiliscontagium* —, molto più dopo che gli riuscì di osservare le stesse formazioni nel sangue di cavie inoculate con prodotti sifilitici.

Più riserbato di Doehle fu il Clarke (1895) nella interpretazione di forme analoghe alle precedenti, ch'egli osservò nella zona perinucleare di cellule epiteliali in processi patologici del periodo secondario e del terziario. Clarke avanzò la ipotesi, che tali formazioni fossero degli sporozoi, ed in questa interpretazione fu specialmente confortato dall' avere ottenuto la loro moltiplicazione nella cornea di cavie, nella quale aveva introdotto un pezzettino di sifiloma.

Non molto dissimili dalle forme descritte da Doehle e da Clarke sono pure quelle osservate da Winkler (1897-1898). In diverse manifestazioni della infezione sifilitica questo Autore ha riscontrato dei corpi facilmente colorabili con la tionina, sia iso-

lati nel tessuto che raggruppati in mezzo a leucociti, e dei quali alcuni erano uniformemente colorati, altri presentavano al centro od alla periferia una zona più chiara. Winkler, in una prima pubblicazione fatta nel 1897, emise la ipotesi che questi corpi avessero un nesso etiologico con la sifilide, ma abbandonò nell'anno susseguente anche tale ipotesi, avendo trovato formazioni identiche nel tessuto lupo: si limitò pertanto a considerare questi prodotti come una speciale degenerazione del nucleo.

La interpretazione di Winkler venne contemporaneamente contraddetta da Kusnitzky, (1898), e confermata da Loeb (1898). Il primo di questi Autori asserì di avere osservato forme identiche a quelle di Winkler nell'interno di globuli rossi, e di avere constatato, accanto alle forme rotonde ed ovali, descritte da quell'Autore, altre a mezzaluna ed a semicerchio, le quali avevano una grande somiglianza con gli spirilli: negò quindi il loro rapporto con i nuclei, senza però dare un'altra interpretazione sulla loro essenza. Loeb riferì di avere trovato i corpi di Winkler e di Kusnitzky non solamente nei prodotti sifilitici, ma anche nel pus dell'ulcera venerea, della blenorragia e di bubboni: credette quindi di doverli interpretare, in parte come prodotti artificiali ed in parte come nuclei liberi.

Nello stesso anno 1898 Leredde e Dominici confermavano con nuove osservazioni personali quelle precedenti di Winkler, ed identificavano gli elementi figurati descritti da questo Autore con i « *tingiblen Körpern* » di Flemming: rimasero però dubbiosi sulla natura degli stessi, avendo osservato che aumentavano di numero col mantenere i tessuti sifilitici in termostato a 37°. Leredde e Dominici fecero una dimostrazione di questi elementi figurati alla Società francese di Biologia, e nella discussione che seguì, prevalse l'opinione del Darier, ch'essi rappresentino dei prodotti di degenerazione.

Non è facile neppure oggidì il pronunciare un giudizio definitivo sulla essenza delle formazioni avvistate da ciascuno di questi Autori. Le proprietà tintoriali e le zone di scolorimento periferiche e centrali delle quali parlano Loeb e Winkler, danno

motivo di credere che quelle formazioni corrispondano a zolle di tessuto in degenerazione jalina, e questa interpretazione è confortata dal fatto, che oggidì è dimostrato da appropriate colorazioni, che la degenerazione jalina è una alterazione costante nei processi sifilitici. Alla stessa interpretazione non mi pare contraddica neppure il fatto segnalato da Leredde e da Dominici, della moltiplicazione di questi elementi allorquando si mantengono i tessuti in termostato a 37°, giacchè è possibile, che in questo modo siano favorite le condizioni che determinano quella degenerazione dei tessuti, essendo ogni degenerazione, secondo gli attuali criterî della patologia, la espressione di una diminuita od alterata vitalità o di morte delle cellule. Sfuggono invece ad ogni interpretazione le altre forme cigliate e muoventisi di Loebe, e quelle a mezzaluna ed a semicerchio di Kusnitzky. Basti per questi ultimi reperti il dire ch' essi non hanno mai avuto conferma.

Ancor meno fortunate delle precedenti osservazioni furono quelle di Max Schüller del 1899-1903, e quelle di René Horand dello scorso 1904.

Il primo di questi Autori asserì, che nei processi sifilitici esistono dei corpi rotondi, provvisti di prolungamenti cigliari e di un vero apparecchio vibratile, dotati di fenomeni vitali con movimenti di rotazione, di contrazione, di spostamento, e per lo più circondati da una membrana spessa, chiara, a contorno semplice o doppio, la quale costituisce una vera capsula a pareti chiuse. Max Schüller riferì di avere costantemente osservato questi corpi nel tessuto dei sifilomi iniziali ed in gomme del sottocutaneo, sia con esami a fresco, che in pezzi fissati e coloriti con Indigo-carminio e Bruno di Bismarck: di averli coltivati su mezzi artificiali e perfino di avere seguito, in preparati di colture a goccia pendente, il formarsi dalle forme più vecchie, le così dette - Sporenkapseln - madri, di piccoli corpi figli, a contorno brillante, pure dotati di movimenti, e foggiate ora a sfera, ora a biscotto od in altro modo svariatisimo. Max Schüller non esitò ad affermare la specificità di queste formazioni, e ad interpretarle come i parassiti della sifilide: ed in questa interpretazione rima-

se fermo, anche dopo aver osservato formazioni analoghe nei sarcomi e negli epiteliomi.

Le osservazioni di Max Schüller furono accolte dal mondo scientifico con la maggiore diffidenza, e non ebbero alcuna conferma: molto a proposito il Baumgarten, riferendone nei suoi *Jahresbericht*, mette in dubbio che i corpi osservati da Max Schüller siano dei protozoi, e, prima ancora, dei microrganismi.

Le recenti osservazioni di René Horand meritano di essere ricordate a titolo di curiosità. Secondo questo Autore nei sifilomi, nelle papule umide, nelle ulcerazioni del periodo secondario e del terziario, e nel sangue dei sifilitici esiste costantemente « *un parasite, à formes évolutives endoglobulaires, un sporozoaire, un protozoaire, ou mieux, un hémoprotiste* ». Questo emoprotista seguirebbe un determinato ciclo evolutivo di sviluppo, e darebbe luogo successivamente: a sfere lucenti e libere, a corpuscoli endoglobulari, a cellule ameboidi od elementi femmina dei protisti, a produzioni speciali falciformi, ora libere nel siero sanguigno, ora addossate ai globuli rossi, a formazioni flagellate od elementi maschi dei protisti, a corpi claviformi, ad altri a rosetta e ad altri ancora a sfera con dimensioni variabili da 1 μ , ad 1 mm.! i flagelli degli elementi maschi servirebbero a fecondare le cellule ameboidi od elementi femmina, ed avrebbero dimensioni variabili da un decimo di μ . ad un centimetro od ancor più.! René Horand giunge ad affermare, che nei sifilomi i quali hanno una obbiettività clinica dubbia, si può fare la diagnosi con sicurezza dalla ricerca diretta, ad occhio nudo o con un debole ingrandimento, delle grosse forme a sfera!!

Credo superfluo qualsiasi considerazione sopra le ricerche di René Horand, costituendo la loro semplice descrizione un commento sufficiente, e continuo senz'altro nella rivista delle formazioni alle quali si è attribuito un valore etiologico nella sifilide, ricordando che Cutter, nel 1878, segnalava la presenza di miceli nelle ulcerazioni sifilitiche, che Kremer nel 1896 ha trovato nella secrezione purulenta di manifestazioni secondarie e terziarie un *Aspergillo* bruno polimorfo, le cui diverse forme si potevano otte-

nere anche in coltura. È difficile stabilire se il Cutter abbia voluto alludere, nelle sue osservazioni, alle stesse forme vedute in seguito da Kremer: ad ogni modo quest'ultimo, con lodevole prudenza, lasciò impregiudicato se il fungo da lui trovato si potesse interpretare come un « *Syphilisaspergillus* »: e contro questa ipotesi molto opportunamente il Baumgarten ha ricordato, che anche nelle caverne tubercolari molti Autori hanno dimostrato la presenza di un Aspergillo, senza però mai parlare di un « *tuberculoaspergillus* ».

Accanto a tutte queste forme delle quali, le une è dubbio se appartengono al dominio della batteriologia, e le altre non trovano nella stessa una classificazione sicura, sono stati descritti da una schiera numerosa di ricercatori dei cocci e dei bacilli, alcuni dei quali hanno lasciato sperare di corrispondere effettivamente all'agente specifico della sifilide.

Credo sufficiente il ricordare appena, che Klebs nel 1878-1879 ha descritto nelle neoformazioni della sifilide umana degli « organismi specifici », senza poter definire se questi fossero dei cocci o dei bacilli: che Bermann nel 1880 ha attribuito la stessa malattia allo sviluppo di spore e di batteri, aventi sede la una nei linfatici, gli altri nelle arterie: che Martineau in collaborazione con Hamonic nel 1882-1883 ha coltivato da diverse manifestazioni sifilitiche parecchie specie di cocci e di bacilli. Sebbene non si possa combattere, neppure oggidì, la esistenza di una associazione microbica come causa della infezione sifilitica con la dimostrazione di un agente parassitario unico, siamo necessariamente condotti ad ammettere quest'ultima ipotesi, per analogia con tutte le altre malattie la cui natura parassitaria è sicuramente dimostrata.

L'era dei cocci nella etiologia della sifilide ebbe nè lunga durata nè grande fortuna: in un decennio, a datare dal 1880 sorsero, vissero godendo di uno scarso credito, e furono sepolte senza successive esumazioni tutte le principali specie di cocci.

Aufrecht, nel 1881, diceva di avere osservato nelle pustole sifilitiche e nelle papule umide un micrococco assai voluminoso

allo stato di purezza, che si presentava più frequentemente accoppiato a diplococco, e formava di rado delle catenelle di tre microrganismi. Nello stesso anno Oblaszow assicurava di avere constatato nei gangli linfatici satelliti dei sifilomi, la presenza di colonie di microcchi allo stato di purezza. Osservazioni analoghe, sia con l'esame istologico dei tessuti che per mezzo di colture artificiali, faceva due anni dopo il Letnick, e pure nel 1884 Fornery e Marcus, nel laboratorio di Vulpian, coltivavano dalla sierosità di un sifiloma e dalla superficie erosa di placche mucose delle colonie di cocchi.

Dei reperti uguali ai precedenti descrissero pure Andronico nel 1886 e Marcus nel 1888. Ma nessuno di questi cocchi, i quali molto probabilmente si corrispondono gli uni agli altri, e tutti insieme non sono che dei piogeni comuni, ha potuto sopravvivere come momento etiologico della sifilide, dopo che il moltiplicarsi delle osservazioni batteriologiche, ed una severa critica suggerita dalla esperienza quotidiana ebbe dimostrato, che reperti uguali a quelli ora accennati si possono ottenere da altre svariate affezioni.

Alquanto diversi dai precedenti sono i microrganismi capsulati descritti da Barduzzi nel 1884, e da Disse e Taguchi nel 1887.

Il Barduzzi ha osservato nelle bolle di un pemfigo sifilitico sviluppatosi in un adulto, la presenza di numerosissimi micrococchi, i quali erano attornati da una « areola gelatinosa », e che sovente, raggruppandosi in serie, acquistavano una morfologia che li rassomigliava a bacilli. Il Barduzzi fu in quell'epoca indotto ad attribuire alla presenza di questi micrococchi la comparsa delle manifestazioni specifiche, dalla gran copia con la quale gli stessi si trovavano in ogni periodo di sviluppo e di accrescimento nelle bolle. Una tale interpretazione non è oggidì più accettabile, essendo dimostrato che nella epidermide esiste normalmente allo stato saprofitico un cocco, che può assumere diversissime dimensioni — il cocco polimorfo di Cedercreutz —, e che si riproduce con una straordinaria rapidità, ogniquale volta si forma nella epidermide una cavità ripiena di siero. Nel caso del Barduzzi de-

pongono per quest'ultima interpretazione anche i risultati sperimentali — ascessi ed adeniti — ch'egli ottenne inoculando il suo micrococco in conigli ed in cavie.

Anche il cocco capsulato di Disse e di Taguchi non ha goduto molto credito, ancorchè sia stato descritto da questi Autori con dei caratteri, che sembravano dare un serio affidamento sulla sua specificità: esso infatti sarebbe stato coltivato dal sangue di 12 individui sifilitici; inoculato a conigli, a cavie ed a pecore avrebbe prodotto dei focolai di infiammazione cronica degli organi parenchimatici, e, di più, negli animali in gestazione avrebbe determinato alterazioni sia nella placenta che nei feti. Ma le osservazioni di Disse e di Taguchi non ebbero conferma, ed a gettare fin da principio un poco di scredito sulle loro affermazioni valse la circostanza, che gli stessi AA. nell'anno precedente, avevano descritto con una ricchezza non minore di particolari un bacillo sporigeno, attribuendogli pure il valore di *Contagium der Syphilis*.

Nè mancarono gli autori i quali identificarono l'agente patogeno della sifilide con uno streptococco.

I primi a parlarne furono Kassowitz ed Hochsinger (1886), i quali dimostrarono nelle manifestazioni specifiche e nel sangue di cinque bambini eredo-sifilitici, la presenza di un cocco in catena che si coloriva bene solamente col metodo del Gram: i due Autori avanzarono con riserbo la ipotesi, che il loro cocco in catena potesse rappresentare l'agente virulento della sifilide; ma contro questa ipotesi sorse Kolisko a sostenere, che in quei cinque casi di eredosifilide la presenza dello streptococco era da attribuirsi ad una infezione secondaria. Kassowitz ed Hochsinger replicarono a Kolisko, che nei casi di setticemia anche a Rosembach non era mai riuscito di coltivare lo streptococco piogeno in coltura pura, ma Kolisko molto giustamente ribatteva, che tale argomento non è sufficiente ad escludere, che lo streptococco possa entrare nel circolo sanguigno come una infezione secondaria. E le ricerche successive dimostrarono, che Kolisko si era apposto al vero.

Infatti Chotzen, il quale nel 1886 pensava, che gli strepto-

cocchi di Kassowitz e di Hochsinger si dovevano considerare come l'agente specifico della sifilide, nell'anno susseguente era indotto, sulla scorta di osservazioni personali, ad ammettere ch'essi costituivano una invasione accidentale. E pure nell'anno 1887 lo stesso Hochsinger, ed a breve distanza Doutrelepon, riconoscevano da ripetute e rigorose osservazioni, che gli streptococchi i quali si trovano nelle manifestazioni specifiche e talvolta nel sangue dei sifilitici costituiscono un fenomeno accidentale, una infezione dall'esterno, che non può avere alcun nesso etiologico con la infezione sifilitica.

Con queste ultime pubblicazioni l'era dei cocchi tramontò definitivamente, oscurata in gran parte dal sorgere di una nuova era, che si iniziava sotto i più lusinghieri auspici: quella dei bacilli.

Primo a dare una esatta descrizione di bacilli in prodotti sifilitici fu Birch-Hirschfeld nel 1882: questo Autore riferì di avere trovato in tutti i processi patologici di questa infezione, dal sifiloma alle gomme, un bacillo ora isolato ed ora raggruppato in colonie, di una lunghezza variabile dai 3 ai 5 μ . e che si coloriva nettamente con una soluzione diluita di fucsina.

Dei reperti identici a questi di Birch-Hirschfeld riferiva di avere trovato pure nel 1887 il Pescel, e nell'anno susseguente Morison affermava di essere riuscito a dimostrare la presenza di batteri, molto probabilmente uguali a quelli di Birch-Hirschfeld, nella secrezione e nel tessuto di sifilomi e di placche mucose. Ma la fiducia in questi batteri fu scossa dagli stessi Autori che ne avevano dato la descrizione, dopochè Birch-Hirschfeld, in una seconda comunicazione, dichiarò che i microrganismi da lui descritti come bacilli erano formati dalla riunione di parecchi cocchi isolati, e Morison riferì di avere trovato dei microrganismi uguali a quelli già osservati nei processi sifilitici, in ulcerazioni di diversa natura, nell'eczema impetiginoso, nell'acne ecc.

Oggidì, considerando specialmente la tecnica di colorazione usata da quelli Autori, non mi sembra fuori di proposito il pen-

sare, che questi pretesi batteri non fossero altro che granulazioni di Mastzellen.

Un grande credito riscosse per parecchi anni il bacillo descritto dal Lustgarten nel 1884. Questo Autore ha trovato, nelle secrezioni e nei tessuti di parecchie manifestazioni sifilitiche, dei bacilli, i quali possedevano caratteri speciali, sia nella forma che nei rapporti rispetto agli elementi del tessuto e nel processo di colorazione. Pochi di numero, questi bacilli si trovavano, ora isolati ed ora in piccoli gruppi, sia liberi nel tessuto che racchiusi in cellule linfoidi alquanto gonfie: per la forma essi rassomigliano ai bacilli tubercolari, e, come in questi, si scorgevano in quelli a forte ingrandimento dei punti chiari, che furono interpretati come formazione di spore. I microrganismi del Lustgarten si differenziavano però con sicurezza dai bacilli della tubercolosi e da quelli, pure somiglianti, della lepra, per la loro resistenza ad un mordenzamento con Acido Solforoso, e ad una successiva decolorazione con permanganato di potassio.

In favore ed in opposizione ai reperti del Lustgarten si succedettero con grande rapidità numerose pubblicazioni. Giletti, (1885) Doutrelepon e Schutz, (1885) De Giacomi, (1885) Gottstein (1885), confermavano tosto con grande ricchezza di osservazioni personali le precedenti del Lustgarten, e dettavano nuovi metodi adatti a dimostrare il nuovo bacillo. Ma contemporaneamente sorgevano Alvarez e Tavel (1885) a sostenere, che il microrganismo del Lustgarten non è per nulla costante nei secreti dei prodotti sifilitici, e lo è invece nello smegma prepuziale, e nel secreto che si trova al cappuccio clitorideo, alle grandi ed alle piccole labbra ed alle pieghe dell'ano: identificarono cioè il bacillo del Lustgarten con quello dello smegma.

Da questo momento gli Autori che si occuparono della questione, si divisero parteggiando per tre diverse opinioni.

Gli uni sostennero la specificità del bacillo del Lustgarten come agente patogeno della sifilide, e fra questi vanno annoverati: Il Matterstoch (1886) che lo osservò in tre sifilomi, in due sifilodermi papulosi, in sette condilomi latenti, in quattro gomme del sottocutaneo,

in vescicole ed in pustole di svariate manifestazioni specifiche: Il Fränkel (1887) che lo osservò nella trachea e nella ghiandola tiroide in un caso di sifilide tracheale: L' Albin (1887) che lo trovò in un tumore della ghiandola lagrimale in una giovane donna sifilitica: Orloff (1887) che lo constatò in un tumore dell' articolazione del ginocchio, il quale clinicamente sembrava di natura tubercolare, ma che il criterio terapeutico ha confermato di natura sifilitica: De Michele e Radice (1892) i quali in 64 osservazioni sopra tessuti e prodotti specifici lo trovarono 45 volte; Infine Kamen, (1889) il quale osservò numerosi bacilli del Lustgarten nelle manifestazioni di un bambino affetto da lue ereditaria, e, fatto di grande momento, la diminuzione e la scomparsa degli stessi con la cura mercuriale.

Altri Autori si astennero da un giudizio reciso sul valore da attribuirsi al bacillo del Lustgarten, pure negando che lo stesso possa identificarsi con quello dello smegma. Subito dopo la pubblicazione di Alvarez e di Tavel, il Doutrelepon (1885) proponeva un nuovo metodo di colorazione, il quale permetteva di differenziare con sicurezza i due bacilli, quello del Lustgarten e quello dello smegma, e Klemperer (1885) ne sosteneva la diversità, adducendo che il bacillo del Lustgarten è più resistente alla decolorazione all' alcool di quello dello smegma, e che quest' ultimo è più resistente all' azione dell' Acido Solforico del primo. Con ciò però il Klemperer non intese di sostenere la specificità del microrganismo del Lustgarten per la sifilide, e ricordò anzi a questo proposito una inoculazione praticata da Finger nell' uomo col tessuto di una gomma, nella quale lo stesso Lustgarten aveva trovato il suo bacillo, e che pure non aveva sortito alcun risultato.

Bitter (1886) confermò le diverse proprietà tintoriali già osservate dal Klemperer, e Lewy (1889) aggiunse, come altro carattere differenziale, la proprietà del bacillo del Lustgarten di essere quasi unicamente intracellulare, e di quello dello smegma di essere ad un tempo intra ed extracellulare. A conclusioni analoghe giunsero Fordyce, (1888) Texo, (1889) Kopp, (1889) Campana, (1889). La serie di queste ricerche fu chiusa con due memorie molto

elaborate di Marcuse: (1888-1889). Questo Autore, nella clinica di Neisser, ha esteso le proprie osservazioni sopra 27 sifilomi, 57 papule umide dei genitali, 19 placche mucose della bocca, e sopra altri moltissimi casi di erosioni e di ulcerazioni non sifilitiche, ed ha potuto stabilire; che il bacillo del Lustgarten è certamente differenziabile da quello dello smegma per alcune proprietà tintoriali, ma che non si può riconoscergli un valore etiologico nella sifilide, trovandosi lo stesso indifferentemente e senza una assoluta costanza, sia nei processi patologici di questa infezione, che in altri dalla stessa indipendenti.

V'ha da ultimo una terza categoria di autori, i quali hanno negato recisamente anche la esistenza del bacillo di Lustgarten, Così Zeissl (1885-1887) il quale, in una prima serie di ricerche, avendo riscontrato, sopra moltissime sezioni ricavate da 9 sifilomi e da una papula umida, in due di esse un bacillo simile a quello del Lustgarten, era rimasto in dubbio sul valore da attribuirgli, dopo ulteriori osservazioni negava ogni specificità dello stesso microrganismo. Più tardi Carrier (1891) riferiva di avere esaminato numerosissimi prodotti sifilitici, senza avere potuto dimostrare la pretesa forma bacillare specifica del Lustgarten: a breve distanza Sabouraud (1892) aggiungeva, che mentre il metodo del Lustgarten gli era completamente fallito in ricerche sopra tessuti di processi certamente sifilitici, gli aveva dato ottimi risultati in una gomma, che non era guarita con la cura specifica, e si dimostrò di natura tubercolare con la inoculazione in una cavia: in successive osservazioni Sabouraud ha trovato che il metodo del Lustgarten è ottimo per la dimostrazione dei bacilli della tubercolosi, specialmente negli organi interni, e perciò avanzò il dubbio, che il Lustgarten nelle sue ricerche abbia scambiato delle neoformazioni tubercolari per neoformazioni sifilitiche. Quest'ultima opinione fu condivisa dal Baumgarten, il quale, a proposito del caso di Fraenkel, aveva già notato che in esso esisteva una infezione mista, e che quindi era molto difficile escludere, che i batteri bastonciniiformi dimostrati da quell'Autore non fossero tubercolari.

Io pure ho ricercato in questi ultimi tempi col metodo del

Lustgarten, e con quelli modificati di Doutrelepon, di De Giacomi, di Gottstein, il bacillo in discorso nei tessuti di parecchie manifestazioni sifilitiche: ebbi sempre un risultato completamente negativo, così che reputo superfluo il riferire delle singole ricerche. Il metodo del Lustgarten mi ha servito invece molto bene a dimostrare i bacilli di Koch in un caso di ulcerazioni tubercolari del capillizio.

Riassumendo in poche parole le vicende subite dal bacillo del Lustgarten, si può dire che esso ha goduto una fama incontrastata per poco più di un anno, dal 1884 al 1886, e che da questa epoca ha condotto una vita travagliata fra numerose ed accanite discussioni, che durarono per circa quattro anni, e dalle quali emerse in modo chiaro un solo fatto: che il bacillo descritto dal Lustgarten differisce da quello dello smegma. Esaurita questa discussione, mentre il secondo bacillo seppe mantenere il suo posto nella batteriologia, il primo andò perdendo sempre più terreno, fino a cadere dopo un breve corso di anni in una completa dimenticanza.

Nel frattempo non mancarono autori i quali, descrissero altre forme bacillari attribuendo loro il valore di momento etiologico della sifilide.

Disse e Taguchi nel 1885 riferivano di avere trovato nel sangue dei sifilitici, sia alla ricerca microscopica col metodo del Gram che in coltura, dei bacilli « sporenbildende », differenti da quelli del Lustgarten, e che inoculati in animali avevano riprodotto la sifilide con manifestazioni caratteristiche. Come commento a queste osservazioni dirò solo che gli stessi Autori, due anni dopo, rinunciavano al bacillo « sporenbildende », ed optavano per un cocco, il quale, pare, dava loro maggiori assicurazioni.

Nel 1886 Eve e Lingard riferivano di avere trovato in diverse manifestazioni e nel sangue di sifilitici un bacillo, simile a quello della tubercolosi, che si coltivava in siero di sangue, si coloriva col rosso Humboldt, e rimaneva scolorito con i metodi per la dimostrazione del bacillo del Lustgarten, e con quelli atti a dimostrare il bacillo dello smegma. Eve e Lingard lo ritennero

specifico per la sifilide, ancorchè negative fossero riuscite le inoculazioni negli animali.

Marschalko nel 1891 ha colorito in tre sifilomi, in una adenite sifilitica, in due condilomi lati, e nel secreto di cinque sifilomi, con il bleu di Löffler e la Vesuvina, dei bacilli intra ed extracellulari, che si differenziavano da quelli dello smegma per la proprietà di decolorarsi con la Vesuvina.

Orcel e Talbot nel 1894 coltivarono dal sangue di individui in periodo secondario diversi microrganismi: dei cocci, il bact. *Cladothrix*, ed un altro batterio, il quale mantenne sempre gli stessi caratteri culturali e morfologici, e che perciò quelli Autori considerarono come l'agente virulento della sifilide (!).

Nessuno di questi microrganismi . . . *sporadici* della sifilide ebbe conferma: reputo quindi inutile il soffermarmi con speciali considerazioni sopra di essi, ed invece stimo opportuno di addentrarmi senz'altro a considerare l'ultimo periodo batteriologico che ha attraversato la sifilide, quello che ha preso inizio dalle pubblicazioni di Von Niessen, ed ha continuato con le successive di Joseph o Piorkowsky, di Paulsen, di De Lisle e Jullien, di Waelsch.

A cominciare dal 1896, quando ogni fiducia nel bacillo del Lustgarten era ormai tramontata, Von Niessen ha dedicato allo studio della etiologia della sifilide una nuova e numerosa serie di lavori: ma ancorchè il Von Niessen abbia corredato le sue osservazioni con una ricchezza di particolari che rivelevano, non fosse altro, la fiducia di questo Autore nel risultato delle sue stesse ricerche, queste furono accolte nel mondo scientifico con grande diffidenza e freddezza, vuoi per le disillusioni che nel campo della sifilide avevano dato i precedenti tentativi della batteriologia, vuoi per lo scarso affilamento che davano, sia la tecnica seguita dal Von Niessen nelle ricerche, che i risultati ai quali egli venne.

Le prime ricerche di Von Niessen furono infatti eseguite sopra un caso di sifilide terziaria con una tecnica molto semplice, quasi primitiva: Questa consisteva nello scarificare la pelle, dopo

una semplice disinfezione con sapone e con etere, nel raccogliere il sangue che sgocciolava in una capsula di vetro, e nel riporlo a germogliare -- avendo ben chiusa la capsula -- in termostato a 30.°

Non occorre spendere parole per dimostrare la insufficienza di questa tecnica, e la facilità con la quale il sangue raccolto in tale modo poteva inquinarsi di germi estranei. Il Von Niessen per primo dovette accorgersene giacchè in ulteriori ricerche seguì una tecnica più rigorosa: Estraevasi cioè il sangue per mezzo di una puntura dalle vene del braccio, ne raccoglievasi 10 cm. c. e lo ripartiva in quattro o cinque provette, contenenti ciascuna 10 cm. c. di brodo gelatinato: le colture si sviluppavano e crescevano ad una temperatura di 30.°, e temperature superiori si mostravano meno adatte, facilitando le involuzione e la degenerazione del bacillo.

Il von Niessen riferisce di avere in tale modo coltivato dal sangue di cinquanta individui sifilitici, dei quali i più erano in periodo primario e secondario, altri in periodo terziario (in un caso avrebbe ottenuto le colture dal cervello di un paralitico, in un altro dalla midolla di un tabico, in un terzo da una gomma del cuore!) ed in bambini eredo-sifilitici, un microrganismo pleomorfo, sia per i caratteri culturali, che per quelli microscopici.

Nelle colture in gelatina, in siero ed in brodo questo microrganismo si sviluppava in 6, 7 giorni, e qualche volta in un tempo maggiore: meno bene cresceva nei mezzi contenenti agar. Le colture erano costituite da colonie puntiformi, le quali fluidificavano i mezzi di gelatina, ed avevano un colore che variava dal bianco, al giallo ed al bruno. Ma il pleomorfismo maggiore di questo microrganismo si riferiva ai suoi caratteri morfologici; secondo la descrizione che ne dà il Von Niessen, si presentava alcune volte con la forma di un lungo, altre volte di un corto bacillo, ora di un diplococco, ora di uno stafilococco, altre volte di uno streptococco, infine con delle forme che costituivano uno stadio di passaggio ad un ifomiceta. Il Von Niessen ha creduto che tutte queste diversità morfologiche fossero legate alle diverse fasi di sviluppo di un unico microrganismo, il quale rappresen-

terebbe il - *Syphiliscontagium* -: Egli stesso però non ha saputo stabilire, se questo microrganismo debba ritenersi come un - *Syphilisbacillus* - oppure come un - *Syphiliscoccus*.

È facile, da questa sola descrizione riassuntiva, il comprendere la indifferenza e la incredulità con le quali furono accolte le numerose pubblicazioni di Von Niessen. Un lavoro di controllo alle stesse, venne fatto da Waelsch: questi nel 1903 ha ripetuto sopra 35 individui sifilitici e 27 individui sani le ricerche già fatte dal von Niessen, ed ha trovato in 17 casi dei primi ed in uno dei secondi un bacillo *pseudodifterico*, che si poteva identificare con la forma bacillare descritta da quell' Autore, ed in altri quattro casi un diplococco: ognuno di questi microrganismi però nelle mani di Waelsch, conservò sempre caratteri colturali e morfologici costanti.

Come spiegare quindi la presenza di questi microrganismi nel sangue, ed il pleomorfismo del quale riferisce il Von Niessen?

In risposta a questa domanda molto opportunamente il Waelsch ricorda, che Schenk e Lichtenstern, avendo istituito delle ricerche batteriologiche sopra pezzettini di cute tolti dal campo operatorio in 38 casi di laparotomia, nei quali era stata praticata una accuratissima disinfezione locale preoperatoria, coltivarono 12 volte un diplococco, un'altra volta uno stafilococco, ed in un altro caso un bacillo colorabile col Gram: nessuno di questi batteri, inoculato agli animali, si dimostrò patogeno. Gli stessi Autori hanno inoltre dimostrato, che non accade di rado di poter coltivare gli stessi germi, dopo l'atto operativo, dal tessuto adiposo sottocutaneo, dove evidentemente i germi sono stati trascinati dalla epidermide per mezzo del tagliente. È pure opportuno il ricordare qui, che il Waelsch, in precedenti ricerche sulla etiologia della alopecia areata, ha spesse volte coltivato dalla cute, accuratamente disinfettata, uno pseudodifterico, e che Cedercreutz ha ultimamente dimostrato che la epidermide umana allo stato normale è sede di un cocco, il quale può assumere diversissime forme.

Mi sembra pertanto ragionevole pensare, che il Von Niessen ha creduto di coltivare dal sangue dei microrganismi che in

realtà esistevano nella cute, e che erano stati trascinati dall' ago al momento nel quale la attraversava per entrare nel lume della vena: in questo modo solamente ci possiamo spiegare, come il Waelsch abbia ottenuto un microrganismo uguale a quello del Von Niessen, sia da individui sani che da individui sifilitici, e possiamo spiegarci ancora il supposto pleomorfismo del quale parla lo stesso Autore, attribuendolo alle varie forme della flora batterica normale della cute.

Ricordo da ultimo, che il Von Niessen oltrechè dai reperti colturali, ha creduto di poter identificare il suo microrganismo pleomorfo con l'agente virulento della sifilide, dall' avere ottenuto mediante la inoculazione di una coltura ai genitali di una capra un sifiloma tipico. Ma come credere a questo reperto ottenuto mediante una coltura, quando a nessun sperimentatore è riuscito di ottenerne un altro uguale, neppure con le inoculazioni dirette dalle manifestazioni contagiose dell' uomo?

Nuove ricerche batteriologiche nella sifilide furono pubblicate nel 1901 da Jullien e De Lisle. Questi Autori, esaminando direttamente il sangue ed il siero di individui sifilitici, osservarono la presenza di un corpo rotondo, granuloso, molto refrangente, suscettibile di attraversare il filtro Chamberland, e dotato di mobilità: non essendo però riusciti a coltivare questo corpo dal siero, e reputando che ciò dipendeva dal formarsi nel sangue, dopo la sua estrazione, di una sostanza fortemente battericida, la *alessina*, per evitare la generazione di questa, eseguirono le loro esperienze col plasma e col liquido ottenuto dalla applicazione di un vescicatorio sulla cute. Con questa tecnica Jullien e De Lisle hanno costantemente coltivato da individui in periodo secondario, sui mezzi ordinari di coltura, un bacillo della lunghezza da 5 ad 8 μ ., il quale subiva in pochi giorni dei processi regressivi che gli conferivano un aspetto granuloso, ed impedivano lo sviluppo culturale in nuovi trasporti.

Jullien e De Lisle ritennero che il bacillo da loro descritto fosse il microbo patogeno della infezione sifilitica: 1.^o per averlo trovato in tutti i sifilitici in « fase florida »; 2.^o perchè questo

microbo agglutina il siero dei soggetti sifilitici, e non quello dei soggetti sani; 3.^o perchè esso determina negli animali di laboratorio degli accidenti speciali, paragonabili a quelli che si osservano nell'uomo; 4.^o perchè, a similitudine di ciò che avviene nell'uomo, questo microbo muore con gli animali infettati.

A De Lisle e Jullien si può osservare, che la *alessina* è una sostanza che si forma solo al momento della coagulazione, nel quale il siero si separa dagli elementi morfologici del sangue, e che perciò, ad evitare la formazione della *alessina*, era sufficiente che essi coltivassero dal sangue al momento stesso della sua estrazione. In secondo luogo non si può dimenticare, che il plasma ottenuto coi vescicatori è molto spesso sede di microrganismi dal suo primo formarsi, e costituisce in ogni caso un ottimo mezzo di coltura per un rapido sviluppo della flora batterica della cute: ed il bacillo di De Lisle e Jullien deve, con ogni probabilità, appartenere a quest'ultima. Nè mi sembra si possa attribuire alcun valore « agli accidenti speciali, paragonabili a quelli che si verificano nell'uomo » che gli stessi Autori avrebbero ottenuto col loro microrganismo in cavie, in conigli ed in rane (!). quando si considera che non è possibile ottenere negli stessi animali alcun fenomeno, inoculando secrezioni sicuramente infettanti provenienti dall'uomo.

Le osservazioni di De Lisle e Jullien non ebbero conferma. Da noi il Pini ha istituito ricerche batteriologiche analoghe a quelle di De Lisle e Jullien in casi di sifilide secondaria, sia con il sangue estratto dalla vena cefalica, che con il plasma separato per mezzo di vescicatori, ed ha osservato delle forme bacillari brevi, della lunghezza di 5-6 μ ., dotate di movimento browniano, e che attraversavano con movimenti vivaci, ma con lenta progressione, il campo del microscopio. Pini afferma che il microrganismo bastonciniiforme da lui osservato non corrisponde a quello di De Lisle e Jullien, e riferisce di averlo ottenuto in colture dal plasma, sui mezzi ordinari, tre sole volte in sette tentativi: in un quarto caso coltivò un altro bacillo, che si differenziava tanto da quello degli AA. francesi che dal suo. A provare la patogenicità

del bacillo coltivato per tre volte, il Pini lo ha inoculato dapprima in animali di laboratorio, ma senza alcun risultato: in proseguo iniettò il filtrato delle colture in persone immuni da sifilide, ed ottenne solo un leggero arrossamento e gonfiore nel punto di innesto: da ultimo inoculò al braccio di una donna, immune da sifilide, il microrganismo stesso, ma non verificò alcun sintomo di avvenuta infezione.

Dal risultato di queste esperienze il Pini si è naturalmente astenuto dall'attribuire alcun valore etiologico per la sifilide ai microrganismi coltivati. Le stesse esperienze hanno per noi un significato molto importante, giacchè ci dimostrano che la tecnica suggerita da De Lisle e Jullien si presta a coltivare microrganismi di diversa specie, i quali non possono essere interpretati, che come microbi saprofitici ed accidentali della epidermide.

Un ultimo tentativo di risollevare la questione della batteriologia della sifilide venne fatto nel 1902, dapprima da Paulsen, indi da Max Joseph e Piorkowsky.

Paulsen nel Gennaio 1902 isolava un microrganismo simile allo pseudodifterico dei gangli inguinali di un individuo sifilitico, sia avanti l'esplosione dei fenomeni secondari, che dopo la comparsa della roseola. Il microrganismo di Paulsen aveva tutti i caratteri morfologici della forma bacillare descritta dal Von Niessen, ma si differenziava da quella per le proprietà culturali: non si sviluppava bene che nel siero.

Max Joseph e Piorkowsky, partendo dal concetto che lo sperma è il veicolo di trasmissione del contagio nella sifilide ereditaria, coltivarono il liquido seminale di individui in pieno periodo secondario: e poichè tutti i mezzi di coltura artificiali si sono dimostrati un terreno di sviluppo inadatto per il virus della sifilide, il quale invece attecchisce tanto bene sui tessuti umani, questi AA. pensarono di utilizzare al loro scopo la placenta umana fresca, raccolta asetticamente.

Con questo mezzo di coltura Joseph e Piorkowsky hanno dimostrato nello sperma di 39 sifilitici in periodo secondario la presenza di un microrganismo claviforme, provvisto di corpi cro-

matici, che per i caratteri morfologici si poteva identificare con la forma bacillare descritta da Von Niessen, e col batterio di Paulsen. Le colonie cominciavano a svilupparsi già dopo 16 ore, come piccoli punticini biancastri, e raggiungevano il pieno sviluppo dopo tre giorni: si lasciavano facilmente trasportare dalla placenta in agar ed in altri mezzi culturali, ma qui si alteravano rapidamente, ed il bacillo, frammentandosi, acquistava un aspetto granuloso. Con lo stesso mezzo di coltura Joseph e Piorkowsky ottennero risultati uguali ai precedenti in 24 diversi casi di sifilomi e di papule umide, ed in tre casi coltivando dal sangue: affatto negative rimasero invece le ricerche sopra lo sperma di 15 sifilitici che avevano oltrepassato il « periodo infettivo » della malattia, e nel contenuto delle gomme. Lo sperma di individui sani, il pus dell'ulcera venerea e di lesioni infettive comuni degli organi genitali, non diede mai il bacillo coltivato dallo sperma negli individui sifilitici. La colorazione del microrganismo era molto semplice, e si riusciva a dimostrarlo direttamente anche nello sperma, nel tessuto dei processi sifilitici, mediante una semplice soluzione di fucsina carbolica diluita.

Le osservazioni di Joseph e Piorkowsky sollevarono numerose obbiezioni. Jürgens ricordò che negli spermatozoi di individui sani sono già stati trovati dei corpi tingibili, che non possono avere alcuna relazione con la sifilide. Blaschko si è domandato come la presenza di questo microrganismo nello sperma sia rimasto sconosciuto per tanto tempo, se così facile è la sua dimostrazione. Ma l'obbiezione maggiore fu mossa dallo Pfeiffer. Con tutte le cautele necessarie ad evitare ogni causa di errore, questo Autore ha studiato batteriologicamente 15 uretre sane e 12 uretre gonococciche in uomini giovani, ed ha dimostrato, in 11 dei primi ed in 6 dei secondi, la presenza di uno pseudodifterico. Questo bacillo possedeva dei caratteri che lo identificavano con quello descritto da Joseph e Piorkowsky come specifico della sifilide; il Pfeiffer da ciò ha concluso, che il microrganismo di quelli AA. deve interpretarsi come uno pseudodifterico normale dell'uretra, il quale si mescola allo sperma, al momento del suo passaggio nella stessa.

In mezzo a tante discussioni sopra un microrganismo il quale ancorchè dimostrato da più osservatori ed in diverse condizioni, era ben lungi dall'aver acquistata una sicura importanza come momento etiologico della sifilide, molto opportunamente il Waelsch intraprese una serie di ricerche e di esperienze, allo scopo di controllare le precedenti. In 35 casi di sifilide secondaria, egli coltivò: 12 volte dal sangue, allo stato di purezza, un bacillo uguale a quello descritto dal Von Niessen, da Paulsen, da Joseph e Piorkowsky e che possedeva tutti i caratteri di uno pseudodifterico: altre cinque volte egli ottenne un altro bacillo un poco diverso; in quattro casi ebbe una coltura mista dei due precedenti bacilli; in altri 3 un diplococco molto grosso a colture gialle, e solo in undici dei 35 casi il sangue risultò privo di germi. Da quattro sifilitici in periodo terziario il Waelsch non ottenne nessuna coltura dal sangue, e neppure riuscì a dimostrare la presenza di microrganismi nel liquido cefalo rachidiano in altri 21 casi di sifilide terziaria: un reperto bacillare ottenne invece coltivando da gomme.

Da ultimo il Waelsch ha fatto delle colture dal sangue di 27 individui sani, e ricavò tre volte un microrganismo appartenente al gruppo degli pseudodifterici.

A provare la patogenicità del bacillo isolato con qualche costanza (12 volte in 35 sifilitici) dal sangue, il Waelsch lo ha inoculato in una scimmia ed in quattro maiali, ed ottenne: nella scimmia (*Guenon hamadrya*) delle macchie rosse brune lenticolari alla regione acromiale, le quali sfuggivano ad una diagnosi, ed in due maiali un esantema eritematopapuloso di interpretazione molto dubbia.

Dalle sue numerose osservazioni il Waelsch ha concluso, che durante la infezione sifilitica possono entrare in circolo diversi microrganismi, e che il pleomorfismo sostenuto da Von Niessen non è dato, come interpretò questo A., dai cambiamenti morfologici che subisce un unico batterio, ma dalla presenza di diversi microrganismi, nessuno dei quali possiede dei caratteri, pei quali si può ritenerlo in nesso etiologico con la infezione sifilitica.

Con il lavoro di Waelsch si è chiuso la serie degli studi che hanno avuto per obbiettivo la ricerca dell' agente microbico della sifilide. Il grande edificio batteriologico costruito con tanta solerzia da Lustgarten prima, e da Von Niessen, da De Lisle e Jullien, da Paulsen, da Joseph e da Piorkowsky poi è caduto, e se ne è avuto il sintomo più significante nel silenzio completo, che, sopra questo argomento, si è mantenuto nell' ultimo Congresso Internazionale di Berlino.

Nessuna delle specie batteriche, che furono descritte come specifiche della sifilide, ha risposto ai tre postulati di Koch:

- 1.° che la specie si trovi in tutti i casi certi della malattia:
- 2.° che la medesima possa venire isolata in coltura pura:
- 3.° che inoculata riproduca la malattia, e che dagli animali inoculati si possa riprodurre la specie microbica.

Per ciò che riguarda la costanza abbiamo visto che: mentre il Von Niessen ha segnalato il suo bacillo sia nelle gomme del periodo terziario, che nel sangue di individui in periodo secondario, Joseph e Piorkowsky lo hanno ritrovato nello sperma di sifilitici in « periodo infettante » e nella secrezione di manifestazioni del periodo secondario: le colture dallo sperma di individui che avevano oltrepassato il « periodo infettivo » della malattia sono rimaste sterili, e le colture dal sangue di questi medesimi individui hanno dato loro un risultato positivo solamente in pochi casi. Il Waelsch è riuscito a svelare la presenza di microrganismi solamente in una metà dei casi presi in esami di sifilitici in periodo secondario, e non mai nel periodo terziario: lo ha ritrovato invece in due individui sani! Paulsen ha coltivato rare volte dal sangue; De Lisle e Jullien, quando seguirono una tecnica affatto identica a quella usata dai precedenti AA. non sono mai riusciti a coltivare dal sangue.

Da queste osservazioni le quali hanno fornito risultati molto disparati si deve conchiudere, che la presenza di un microrganismo nelle manifestazioni sifilitiche non è costante, e che quando gli esami batteriologici hanno fornito dei risultati positivi, la tec-

nica seguita non era scevra di cause di errore, che dovevano lasciare dubbiosi sulla attendibilità dei reperti.

Allorquando infatti si coltiva il prodotto di raschiamento di un sifiloma, di una papula umida, di un condiloma lato si possono ottenere diversissime specie batteriche, fra le quali non è possibile il discernere un microbo... non ancora conosciuto, al quale attribuire il valore di patogeno per la sifilide. Anche le colture che si ottengono dal sangue mediante la puntura di una vena, non sfuggono alla possibilità di un inquinamento dall'esterno, e perchè, come ho ricordato più sopra, il rivestimento cutaneo è sede abituale di germi anche dopo una accuratissima disinfezione, e questi possono essere trascinati con l'ago al momento della puntura, sia perchè il sangue stesso può contenere dei germi microbici assorbiti dalle superfici ulcerate così frequenti nella sifilide.

A questo proposito molto opportunamente il Delbanco ha ricordato, che anche in altre malattie infettive, e soprattutto nella Lepra, è stato dimostrato da Bordoni Uffreduzzi, da Babes, da Lewy, da Czaplewski, da Spronck, la presenza nel sangue e nei tessuti patologici di un microrganismo uguale a quello descritto in quest'ultimo decennio per la sifilide e che per quelle malattie a batterio patogeno bene conosciuto, esso è stato interpretato come uno pseudodifterico, che vive allo stato di nosoparassita.

Gli pseudodifterici sono microrganismi che albergano normalmente sul tegumento umano, e Waelsch li ha sovente coltivati dalle pieghe ascellari, dalle pieghe inguinali, dal secreto prepuziale, dal cuoio capelluto; Krael e Winternitz li hanno coltivati da altre diversissime parti del tegumento cutaneo e dalla bocca, ed hanno identificato gli pseudodifterici così ottenuti col bacillo descritto da Joseph o Piorkowsky come specifico per la sifilide. Gli stessi microrganismi sono stati trovati nella xerosi della congiuntiva, nella congiuntivite catarrale, nella rinite pseudo-membracea, nella ozena, nel noma, nella scarlattina, nel pemfigo vegetante, alla sommità dei condilomi acuminati, ecc. Si è quindi indotti a pensare che i batteri che furono successivamente descritti

da Von Niessen, da De Lisle e Jullien, da Paulsen, da Joseph e Piorkowsky, con dei caratteri che li identificano fra di loro, corrispondono ad altrettanti pseudodifterici, i quali sono penetrati nell'organismo dalle discontinuità della cute e delle mucose che determina spesso la infezione sifilitica, e che questi microrganismi vivono nei tessuti e nel sangue allo stato di parassiti della malattia, senza una speciale influenza sopra di essa.

Nè a questa interpretazione contraddicono i risultati di Joseph e di Piorkowsky: essi hanno coltivato dallo sperma, con una tecnica apparentemente irreprensibile, ma in realtà piena di cause d'errore: essi raccoglievano lo sperma, probabilmente già inquinato dai parassiti dell'uretra normale, in un recipiente di gomma che aveva servito per il coito, e conteneva quindi i microrganismi che eventualmente esistevano sul tegumento cutaneo e mucoso del pene: lo sperma raccolto in mezzo a tante cause di errore era deposto sopra un pezzo di placenta: ora è noto che quest'organo è sterile quando è sano e si trova in posto nell'utero, ma che non può essere considerato tale, dopo che ha attraversato il canale vaginale e gli organi genitali esterni.

Riassumendo: nessuno dei microrganismi i quali furono descritti come specifici della sifilide si è dimostrato costante nelle mani dei diversi ricercatori, e nessuno è stato isolato in colture con una tecnica scevra di cause d'errore. Le colture pure che degli stessi microrganismi si sono ottenute non ebbero sempre caratteri costanti e bene definiti neppure per ogni singolo ricercatore. Le inoculazioni delle colture non hanno dato alcun risultato dimostrativo.

Dinnanzi a tanta incertezza e contraddittorietà di reperti, è possibile trarre una sola conclusione: quella alla quale già vengano Waelsch, Pick, Pfeiffer, Delbanco ed alla quale io pure mi associo: l'agente patogeno della sifilide non è ancora conosciuto, ed oggidì noi possiamo parlare *di microrganismi nella sifilide*, non *del microbo della sifilide*.



Il problema etiologico della sifilide si è dimostrato una rocca inespugnabile per la dimostrazione diretta del suo agente virulento, e per la riproduzione sperimentale della malattia mediante le inoculazione del medesimo. I ricercatori rivolsero pertanto la loro attività allo studio dei problemi, che sono intimamente legati a quello della etiologia, con l'intento precipuo di giungere alla soluzione di quest'ultimo. E cioè: da una parte si accinsero allo studio dei prodotti che sono generati da questo *virus* sconosciuto, dall'altra alla ricerca di animali che siano ricettivi della infezione: dal primo studio si generò la sieroterapia, dalle seconde ricerche scaturirono le odierne preziose osservazioni sulla trasmissione della sifilide alle scimmie antropomorfe.

Tentativi di sieroterapia.

Troppo lungo e privo di interesse sarebbe il dire dei singoli tentativi di immunizzazione, che furono fatti in diverse epoche da diversi ricercatori: stimo quindi più interessante ed opportuno l'enumerare i principii sui quali si sono basati gli stessi tentativi e le diverse vie che a raggiungere lo scopo terapeutico furono seguite.

È dogma che la sifilide conferisce la immunità negli individui che ne furono affetti.

Questo dogma non è scosso dai casi di così detta reinfezione i quali sono molto rari, e non sempre esenti da circostanze che permettono di dubitare della loro autenticità.

Molti eminenti sifilologi, fra i quali meritano di essere ricordati Fournier e Besnier, non ammettono la reinfezione, e riferiscono i casi interpretati come tali; o ad un errore di diagnosi per la obbiettività speciale che assumono talvolta lesioni banali in seguito ad un improprio trattamento, o ad una recidiva della sifilide al posto dell'accidente iniziale della prima infezione, od a speciali manifestazioni terziarie, le quali hanno una identità così assoluta col sifiloma iniziale, da generare un dubbio diagnostico: dubbio tanto più giustificato inquantochè, come osserva il Neisser,

la prova della cura iodica non corrisponde sempre a togliere dall'imbarazzo.

Nonostante l'opinione autorevole del grande maestro contemporaneo della sifilografia, il Fournier, la possibilità di una reinfezione è oggidì ammessa da altri eminenti sifilologi, quali Neisser Hutchinson, Mracek, Taylor, Pellizzari, De Amicis, Jadasshon ecc.

Nella infezione sifilitica è necessario scindere: ciò che è proprietà del tegumento cutaneo di reagire con la formazione di un indurimento caratteristico cioè il sifiloma, da ciò che è proprietà di rispondere con un'altra manifestazione, di fronte al virus organizzato della malattia. Nell'individuo che noi consideriamo come immunizzato, tutto il corpo, la pelle e le mucose comprese, non sono per nulla immuni verso l'agente virulento della sifilide, e questo conserva a lungo la facoltà di moltiplicarsi in tutti gli organi e nella pelle, con la sola differenza che in quest'ultima determina delle manifestazioni, le quali non hanno più i caratteri clinici ed anatomo-patologici del sifiloma iniziale.

Ciò che noi chiamiamo immunità in un individuo già infetto, non è quindi una vera e propria refrattarietà che i tessuti hanno acquistato verso l'agente patogeno della sifilide, ma piuttosto una nuova modalità che l'organismo ha acquistato nel reagire all'agente virulento.

Quale la causa di questa nuova proprietà dei tessuti?

Il Pellizzari sostiene, e la sua opinione è da tutti ammessa, che l'elemento virulento della sifilide abbia speciali attitudini, e che nell'organismo attaccato dalla infezione si determini una specie di lotta fra il virus ed i prodotti chimici, che l'organismo stesso elabora, e secondo che è maggiore o minore il potere riproduttivo dell'agente specifico, o viceversa è maggiore o minore la produzione o la eliminazione dei prodotti chimici, si possono avere le recidive o le soste nel decorso della malattia.

La natura di questi prodotti chimici non è conosciuta neppure oggidì, essendo sfuggita fino ad ora questa malattia alla dimostrazione del suo agente virulento, ed a qualsiasi tentativo di ricerca sul potere tossico, preventivo ed antitossico del suo

siero, sulle proprietà battericide o batteriolotiche, citotossiche o citolitiche che il siero di un individuo infetto possiede verso sè stesso e verso un individuo nuovo: rimane quindi una completa oscurità sulla natura di questi prodotti chimici, e la incertezza se gli stessi debbano identificarsi con le sostanze tossiche della malattia — sifilotossine —, o piuttosto con altre sostanze chimiche che l'organismo elabora nel reagire contro il virus e le sue tossine, con le antitossine.

Ma qualunque sia la natura di queste sostanze, con la ipotesi del Pellizzari di una specie di altalena che succede nell'organismo infetto per antagonismo fra prodotto chimico e virus, e del sopravvento che prende l'uno dei due quando scema la capacità dell'altro, si può dare una spiegazione, non solo della recidiva di fatti virulenti, ma anche della reinfezione, ammettendo che un nuovo virus, il quale proviene dall'esterno, si innesti in un organismo già infettato, in un momento nel quale esso è così povero di quelle sostanze che gli conferiscono la resistenza alla infezione da esserne una seconda volta ricettivo.

E poichè, come osserva il Pellizzari, si deve tener conto non solamente delle condizioni di refrattarietà che possono derivare dalle sostanze antitossiche ancora circolanti — immunità ematogena —, ma anche della speciale resistenza che seguitano a godere per un certo tempo i singoli tessuti — immunità istogena —, così si può intendere che; se un nuovo innesto del virus dal di fuori giunge a dare una localizzazione nella pelle, essa può anche differire, in causa delle modificate condizioni dei tessuti, da quella che ha costituito il fatto iniziale della prima infezione, e che non è necessario che al nuovo sifiloma susseguano tutti i fenomeni propri della sifilide generale.

Queste considerazioni trovano un largo suffragio nella patologia di molte altre malattie infettive, nelle quali la reinfezione si estrinseca con fenomeni diversi da quelli, che la stessa malattia presenta la prima volta.

Se noi quindi consideriamo il decorso che può seguire la

sifilide, vediamo che esso varia entro limiti molto larghi, e che la infezione dà luogo a tre possibilità:

1.° o può risparmiare l'organismo, dopo la comparsa dei primi accidenti di avvenuta infezione, da qualsiasi altra manifestazione locale o generale, dalla infezione autogena o da un'altra exogena, ed in questo caso solo noi possiamo parlare di una immunità vera, assoluta.

2.° o conferisce all'organismo la facoltà di impedire il moltiplicarsi di nuovi germi provenienti dall'esterno, pure permettendo di germogliare a quelli che già porta: ed in questo caso dovremmo parlare di una immunità relativa.

3.° oppure la immunità ematogena, la istogena, e la resistenza dell'organismo possono diminuire in modo, da rendere possibile non solo il moltiplicarsi dei germi che già si trovano in esso, ma l'attecchimento di nuovi che provengono dall'esterno.

Neisser e Hutchinson si spingono più oltre, e pensano che una prima infezione può diminuire la resistenza dei tessuti, fino a facilitare la ricettività verso una reinfezione: ammettono poi quest'ultima, non solo per i casi nei quali si ha una successione sintomatologica caratteristica, ma ancora per quelli nei quali esiste solo il sifiloma, e questo ha una obbiettività sufficiente a farsi considerare come tale.

La reinfezione non è quindi da ritenersi come un avvenimento di impossibile attuazione, e la sua rarità si deve riferire, secondo Neisser, alle speciali condizioni sociali degli individui che ne sono esposti: condizioni che diminuiscono la probabilità di contrarre malattie veneree.

Allo stato attuale della questione, in attesa che il campo sperimentale apertosi con Metchnikoff e Roux, con Lassar e con Neisser fornisca conoscenze più esatte sulle modificazioni biochimiche che subiscono le cellule dell'organismo animale nella infezione sifilitica, e sulle sostanze che le determinano, noi dobbiamo ammettere il dogma delle immunità. Ma in un senso speciale. Nel senso cioè che una prima infezione toglie ai tessuti la facoltà di reagire con quel determinato processo patologico, il quale cor-

risponde al sifiloma iniziale. Ora se il sifiloma costituisce la data di partenza di una successione cronologica, un primo fatto indispensabile perchè possano verificarsi le altre svariate manifestazioni della sifilide, se costituisce, per così esprimermi, il ponte levatoio che dà adito ad una fortezza non accessibile per altra via, si comprende come una terapia basata sul dogma della immunità deve avere come scopo precipuo: da una parte di conferire ai tessuti dell'individuo già infetto delle proprietà che li rendano disadatti a conservare l'elemento patogeno della infezione, dall'altra di togliere ai tessuti dell'individuo sano la facoltà di reagire all'azione del virus con quel determinato processo patologico che è indispensabile ad accoglierlo, a favorirne la esistenza e la moltiplicazione, ed a preparargli il terreno necessario al suo sviluppo successivo in tutto l'organismo.

Ma oltrechè sul concetto della immunità che possiede l'organismo già infetto verso una nuova infezione la sieroterapia nella sifilide si è basata sopra altri fatti di immunizzazione naturale: e questi furono dedotti dalla storia della discendenza sifilitica.

Si è detto e sostenuto, che la sifilide attraverso le generazioni ha un potere attenuante verso sè stessa, e si è voluto trovare una prova di ciò nel fatto, che in quattro secoli dacchè è conosciuta in Europa, essa ha perso del suo carattere maligno: si è pensato, che dalla stessa infezione derivi nell'individuo e nei successori un cattivo terreno per il suo sviluppo, e favorevole invece ad attenuare il virus. Bäumlér si è spinto più oltre, ed ha parlato di una lotta speciale delle cellule con la infezione: lotta benefica poichè in essa si avrebbe la morte delle cellule deboli e la sopravvivenza di quelle più resistenti, e dalla stessa l'organismo sortirebbe rafforzato, perchè costituito da soli elementi capaci di resistere alla infezione.

Questi concetti furono combattuti dal Neisser in un diligente confronto fra le epidemie svoltesi verso la fine del secolo XV e le attuali. Il Neisser venne alla conclusione, che i casi di così detta - sifilide maligna - i quali oggi costituiscono una rarità ed a quei tempi erano la regola, si debbono attribuire ai disagi delle

guerre nei quali si svolse allora la epidemia, ed alla mancanza di una cura specifica.

In appoggio alla prima parte del suo asserto, Neisser molto opportunamente rileva la importanza della igiene nel corso della infezione sifilitica, e rammenta che in Norvegia, dove la terapia specifica è pochissimo usata, ma dove sono per contro rigorosamente prescritte ed osservate le regole igieniche dell'ammalato, la sifilide decorre con lievi manifestazioni, ed affatto priva di gravi fenomeni tardivi.

L'accettare invece la ipotesi del Bäumler equivarebbe ad ammettere che la eredità sifilitica è benefica e desiderabile, poichè essa darebbe luogo ad un organismo provvisto di elementi cellulari embriologicamente resistentissimi alla infezione, ad un organismo che sarebbe, di fronte a quest'ultima, in condizioni migliori di un altro procreato da genitori sani.

Ora questa concezione è in contrasto troppo palese con la osservazione clinica giornaliera, perchè noi possiamo ammetterla: forse la stessa è derivata dall'avere confuso *refrattarietà* con *aumentata resistenza*, espressioni che non possono essere usate indifferentemente; l'essere un organismo refrattario a contrarre una infezione non significa ch'esso ha una resistenza aumentata, e nel nostro caso speciale: le frequenti distrofie degli eredi sifilitici, la nota fragilità di questi esseri soprattutto nei primi mesi della vita, la loro estrema facilità a contrarre malattie, provano in modo evidente che questi individui hanno elementi cellulari poco resistenti, ancorchè siano refrattari a contrarre una nuova infezione sifilitica: con una ipotesi un poco arrischiata si potrebbe pensare, che i tessuti, piuttosto che aumentare la loro resistenza, perdono la facoltà di reagire all'agente patogeno della sifilide.

Un desiderato quindi della sieroterapia deve essere quello di impartire ai tessuti la refrattarietà verso la infezione, senza che questi debbano acquistarla a proprie spese, con modificazioni che ne diminuiscono grandemente la resistenza.

Ma i punti fondamentali che hanno costituito le basi della sieroterapia sono: la immunità che un figlio nato sano da una

madre sifilitica possiede verso la madre stessa, e la immunità della quale gode la madre sana di fronte al bambino sifilitico per eredità paterna.

Il primo di questi assiomi costituisce la legge di Profeta, il secondo la legge di Colles-Beaumés. Come vengono spiegate queste leggi, e quali deduzioni è possibile trarre per la sieroterapia?

Incominciamo dalla legge di Profeta: in essa è affermato, che un bambino riconosciuto sano e nato da una madre sifilitica è, almeno nei suoi primi anni, assolutamente refrattario ad ogni infezione sifilitica. Questa legge che in massima è universalmente accettata, ha suscitato delle animate discussioni circa il tempo di durata della immunità, ed il modo con il quale la stessa viene conferita. Troppo lungo e superfluo sarebbe l'enumerare le così dette - eccezioni - alla legge di Profeta, le quali dimostrano, che la immunità conferita dalla madre al bambino può cessare molto precocemente: un numero rilevante e probativo di questi casi fu raccolto da Neisser, e specialmente da Von Düring.

Più interessante per il caso mio è valutare come questa immunità può essere conferita dalla madre al feto. E qui reputo opportuno il premettere, che, pure essendo il bambino allattato dalla madre, non si può pensare che la immunità gli sia conferita dall'allattamento, ancorchè oggidì abbiamo numerosi argomenti di analogia per ammettere, che la immunità del bambino viene aumentata durante questo periodo, per il passaggio di nuove sostanze immunizzanti per mezzo del latte: aumentata, ripeto, non conferita, giacchè in questo caso nessun bambino sano dovrebbe contrarre la sifilide da una nutrice, giacchè riceverebbe la immunità contemporaneamente o prima della infezione, il contravveleno assieme al veleno.

Durante la gravidanza la immunità del feto può costituirsi: o per mezzo di una infezione intrauterina, o per il passaggio di sostanze tossiche dalla madre al feto, o per la trasmissione di antitossine.

In favore della prima ipotesi si sono schierati, fra gli altri autori, Diday e Fournier, i quali spiegano col mezzo di una in-

fezione intrauterina, decorsa senza sintomi, o con fenomeni sviluppati durante il periodo della gravidanza, i casi di sifilide ereditaria tardiva.

A questo proposito si potrebbe sollevare la questione, se le manifestazioni della sifilide ereditaria tardiva, sono la conseguenza di un'azione batterica o di una azione semplicemente tossica, se costituiscono un focolaio in atto ed infettante della sifilide, o l'espressione di una diatesi. Fra le due supposizioni è certamente più razionale la prima, giacchè, a meno di voler mettere i fenomeni di sifilide ereditaria tardiva a carico di una distrofia congenita che dà i suoi effetti in epoca molto lontana dalla nascita, ipotesi molto arrischiata, è in palese contrasto con le conoscenze che si hanno oggidì sui veleni batterici il supporre che delle tossine e delle antitossine possano rimanere latenti a lungo in un organismo, e dare degli effetti alla distanza di un numero considerevole di anni.

La ipotesi del Diday e del Fournier di una infezione intrauterina è quindi la più adatta a spiegare i casi di sifilide ereditaria tardiva, e sarebbe anche molto opportuna a spiegare la immunità, della quale gode il bambino di fronte alla madre sifilitica. Ma accanto a questi argomenti che depongono in favore di una infezione intrauterina, ve ne sono altri i quali la contraddicono. Anzitutto, perchè fosse dimostrata la ipotesi del Diday e del Fournier, occorrerebbe che i dati statistici della sifilide ereditaria tardiva, corrispondessero a quelli dei casi che cadono sotto la legge di Profeta. Ciò che non è per nulla dimostrato. In secondo luogo non si deve dimenticare, che la immunità del bambino sano è quasi sempre transitoria: e qui rammento, senza entrare in alcuna discussione sopra un argomento che mi allontanerebbe troppo dal mio presente, la *sifilide binaria* del Tarnowsky; ora la transitorietà della immunizzazione dovrebbe costituire una eventualità rarissima se il bambino portasse dalla nascita una vera infezione.

Per queste considerazioni non mi sembra che la legge di Profeta trovi nella ipotesi di una infezione intrauterina una spiegazione che resista ad ogni critica. Vediamo ora se una spie-

gazione migliore si può ottenere, ammettendo che durante la gravidanza passino dalla madre al feto, attraverso il filtro placentare; o delle sostanze tossiche le quali risvegliano nell'essere che va formandosi la produzione di altre antitossiche, capaci di renderlo resistente alla infezione — *immunizzazione attiva* —, oppure i prodotti antitossici già elaborati dalla madre, e capaci di conferire in modo passivo una immunità — *immunizzazione passiva*.

Fra queste due ipotesi mi sembra più probabile la prima, per due motivi: e perchè una immunizzazione passiva dovrebbe avere una transitorietà molto precoce, più di quello che di fatto si osserva: e perchè le distrofie non infrequenti anche nei bambini che, provenendo da una madre sifilitica, non presentano alcun sintomo di infezione in atto, depongono più in favore di una intossicazione diretta degli elementi cellulari embriologici, la quale produce una deviazione nel loro normale sviluppo, che in favore di una immunizzazione passiva, la quale dovrebbe conferire agli elementi embriologici una nuova proprietà, senza indurre nei medesimi delle modificazioni così profonde da alterarne lo sviluppo. La esperienza quotidiana dimostra infatti, che l'azione dei prodotti tossici di una data infezione, è molto diversa da quella del suo siero immunizzante, e che i primi sono capaci di indurre negli elementi cellulari delle alterazioni anatomiche e funzionali transitorie o permanenti, il secondo non dà luogo che a rare alterazioni funzionali transitorie.

La sieroterapia, procedendo per tentativi, ha sperimentato entrambe queste vie di immunizzazione, sia l'attiva che la passiva, inoculando: nell'un caso del siero che proveniva da individui con manifestazioni contagiose in atto, e doveva quindi contenere delle sostanze tossiche, nell'altro il siero di individui guariti da ogni manifestazione, e doveva quindi essere provvisto di sostanze immunizzanti. Con quale successo vedremo più innanzi.

Esaminiamo intanto la legge di Colles-Beaumès, e vediamo le deduzioni che se ne possono trarre per la sieroterapia. La legge dice: Una madre che ha partorito un bambino, il quale deve la infezione allo sperma del padre, non contrae generalmente la si-

filide allattando il proprio bambino, così come potrebbe contrarla una nutrice estranea.

Come per la legge di Profeta, anche per quella di Colles-Beaumès, il fatto che essa afferma in massima è accettato, e corrisponde a ciò che si verifica quotidianamente.

Non mancano però delle osservazioni che rendono dubbiosi sulla sua interpretazione, conducendo le stesse a deduzioni che tendono ad elidersi. Il fatto più volte constatato di una donna, la quale, avendo partorito un bambino sifilitico, contrae la sifilide dopo il parto, sia con l'allattamento da un bambino ereditariamente sifilitico, che per altra via da un individuo estraneo, significa che quella donna non era stata contagiata nè prima nè durante la gravidanza o dal marito o dal feto, e che neppure era stata immunizzata da quest'ultimo. Il fatto inverso di donne le quali avendo partorito un bambino sifilitico sono refrattarie a contrarre la infezione, anche se questa è inoculata sperimentalmente, come hanno coraggiosamente provato Neumann, Caspary, Finger, dimostra che in queste donne esiste una refrattarietà a contrarre la infezione, non solamente dal proprio bambino, ma anche da una persona estranea.

Dinnanzi a questi fatti opposti furono emesse a loro spiegazione parecchie ipotesi.

Oltramare, Neisser, Finger, Hochsinger, Coutts, Pellizzari, Von Düring pensano che la immunità della madre venga conferita dalla trasmissione di sostanze le quali sono elaborate dal feto sifilitico, e passano attraverso la placenta: queste sostanze possono essere, od il prodotto tossico della infezione, o le sostanze anti-tossiche che vengono elaborate dal feto: nell'un caso la madre riceverebbe una immunizzazione attiva, nel secondo una passiva. Questa spiegazione ha il vantaggio di adattarsi ad un tempo alla regola ed alla eccezione, poichè si potrebbe ammettere, che nell'un caso la immunizzazione è stata duratura, nell'altro molto transitoria.

Ma la ipotesi di una semplice immunizzazione della madre ha perso oggidì molto terreno, forse perchè nessun fatto concreto si è aggiunto a confortarla ed a toglierla dalla sua condizione

di semplice ipotesi, e si è fatta invece larga strada la credenza, che la immunizzazione della madre derivi dall' avere quest' ultima contratto la infezione.

Ed ancor qui le opinioni non sono concordi. Behrend, Rochon, Von Rosen pensano che la donna venga sifilizzata direttamente dal marito, e che la infezione decorra nel silenzio dei sintomi. Diday, Fournier credono invece ad una sifilizzazione da parte del feto, ma così minima, che è solò sufficiente ad immunizzare, senza conferire la malattia capace di dare delle manifestazioni. In mezzo a queste diverse opinioni Bäumlér insiste nel far notare, che il rimanere una madre esente dalla sifilide concezionale non è da identificarsi senz'altro con la immunità, essendo abbastanza frequenti in casi di sifilide decorsa nel silenzio dei sintomi, e che si diagnosticano solo in un'epoca molto avanzata da fenomeni terziari.

La questione della ereditarietà paterna sifilitica è stata ripresa in questi ultimi anni con grande calore dalla scuola viennese, e specialmente dal Matzenauer. Questo Autore ha diligentemente studiato le alterazioni della placenta nella eredità sifilitica, ed ha trovato che questo organo è generalmente sede di alterazioni endoarteritiche, connettivali ed epiteliali, e che le stesse possono localizzarsi alla placenta materna od a quella fetale, e che può anche interessarle tutte e due, indipendentemente dalla origine paterna o materna della infezione. Da qui il Matzenauer ha dedotto la possibilità, che la infezione si trasmetta dalla persona che genera a quella che è generata, o che da questa passi alla prima.

Quanto alla trasmissione di origine paterna, ancorchè la infezione spermatica sia oggidì generalmente accettata, il Matzenauer la trova passibile di parecchie obbiezioni. Anzitutto, Egli dice, non esiste una sola malattia infettiva, la cui trasmissione per via eredo-paterna sia dimostrata: in secondo luogo è provato che lo sperma dei soggetti sifilitici non è infettante: è invece ben provato, che un uomo sifilitico può generare un bambino indenne dalla infezione.

Queste ultime considerazioni ed i processi patologici osservati nelle placenti hanno indotto il Matzenauer a ritenere, che molti casi di eredo-sifilide i quali si riferiscono ad una infezione paterna, sono dovuti in realtà ad una infezione rimasta sconosciuta della madre. Ed in appoggio del suo asserto il Matzenauer aggiunge, che le statistiche calcolano da 20 a 38 per cento il numero delle donne le quali restano sane pur avendo partorito dei bambini sifilitici, e che questo numero corrisponde precisamente a quello degli individui che presentano manifestazioni terziarie, senza avere mai avuto alcun precedente dal punto di vista della sifilide. Il Matzenauer conclude, che il fatto enunciato nella legge di Colles-Beaumès si deve spiegare con una infezione della madre rimasta latente.

Il contributo portato dal Matzenauer alla questione della sifilide ereditaria è molto importante riguardo alle alterazioni della placenta, poichè esse ci forniscono un dato anatomico sicuro, per stabilire che il così detto — filtro placentare —, il quale impedisce normalmente il passaggio degli elementi morfologici dalla generatrice al generato e da questo a quella, può essere alterato dalla infezione sifilitica, in modo da perdere le sue proprietà: ed ognun vede la importanza che ha questo fatto in sostegno di una trasmissione diretta della infezione sifilitica tra la madre ed il feto.

Non altrettanto valide sono le obiezioni mosse dal Matzenauer alla eredità paterna.

In risposta alla prima di esse Paltauf osserva che, se è vero che nessun fatto ha provato fino ad ora che può avvenire la trasmissione di una malattia infettiva per mezzo dello sperma, è però dimostrato che questo liquido può contenere dei bacilli di Koch: si può quindi pensare, per analogia, che anche l'agente patogeno della sifilide può essere trasportato per mezzo del liquido seminale.

Alla obiezione della non infettività dello sperma Hochsinger, Lang, Kassowitz hanno contrapposto numerosi argomenti, che si deducono dalla osservazione pratica giornaliera. Così il Lang si domanda, come si potrebbero spiegare, ammettendo solamente la

trasmissione materna, i casi di gemelli dei quali l'uno è affetto da sifilide e l'altro è sano. Kassowitz, Hochsinger riferiscono una statistica di 250 famiglie con bambini eredo-sifilitici, ed in 72 delle quali le madri sono rimaste immuni dalla infezione: e statistiche analoghe a questa non costituiscono una eccezione! Kassowitz poi osserva che, di fronte al fatto che la gravidanza favorisce la comparsa degli accidenti sifilitici, acquista una grande importanza anche l'altro fatto, che un certo numero di donne rimangono sane, pure avendo portato nel proprio seno dei bambini sifilitici.

Accanto a questi argomenti che depongono in favore della infettività dello sperma, e che si deducono dalla osservazione clinica, a me sembra si possano aggiungere altre considerazioni di natura teorica, ma che non hanno per ciò una minore attendibilità.

Nelle osservazioni del Matzenauer esiste una contraddizione, fra ciò che Egli stesso sostiene a proposito delle lesioni placentari e l'opinione che professa sulla infezione spermatica.

Il Matzenauer ha verificato, che nella sifilide ereditaria si possono avere alterazioni anatomiche diffuse a tutta la placenta, sia alla porzione fetale che alla materna, oppure ad una sola di queste due: oggidì poi si ritiene, che nella infezione sifilitica i processi patologici di questo organo siano determinati dall'agente virulento della malattia. Ora se possiamo spiegare le alterazioni della placenta fetale con la semplice infezione materna, quando le stesse sono diffuse a tutto l'organo ed il filtro placentare è rotto nella sua continuità, non possiamo spiegarci queste alterazioni quando restano limitate alla placenta fetale senza ammettere la infezione spermatica.

Il punto essenziale che merita di essere preso in maggiore considerazione, e che costituisce il vero nodo della questione, parmi risieda nel modo con il quale si determina la infezione spermatica. E cioè: possiamo noi considerare il liquido seminale che proviene da un testicolo il quale non è stato sede di alcuna manifestazione specifica, e non lo è al momento della procrea-

zione, alla stessa guisa di un liquido che proviene da una manifestazione contagiosa in atto?

Stabilito che lo sperma contiene il germe infettante della sifilide, come tutto lascia credere nonostante le argomentazioni del Matzenauer, alle quali Egli stesso non ha dato un valore assoluto, noi dobbiamo pensare che in ogni ejaculazione vengono depositati sulla mucosa vaginale e del collo, e che qui possono rimanere per parecchi giorni, numerosissimi nemaspermi, i quali, pure contenendo l'agente patogeno della sifilide, non determinano, almeno di regola, alcuna di quelle manifestazioni che, nelle stesse condizioni, determinerebbe invece con costanza quasi assoluta il prodotto di una manifestazione contagiosa in atto.

Questo fatto non mi pare debba arrecare grande meraviglia, quando si considera che questo sperma, ancorchè capace di procreare un individuo ammalato, giaceva in una ghiandola seminale, nella quale non aveva risvegliato alcun processo patologico clinicamente rilevabile.

E qui alcuno potrebbe obbiettare, che ciò dipendeva dal fatto, che lo sperma infettante era portato da un individuo immune verso la infezione: ma anche a questa obiezione la risposta non mi sembra difficile. Premesso infatti che:

1.^o un secreto capace di trasmettere la sifilide — e lo sperma si deve considerare come tale — proviene sempre da una parte dell'organismo ove risiede il virus patogeno della infezione,

2.^o nell'organismo infetto dalla sifilide esiste un antagonismo fra prodotti chimici e virus, e questo prende il sopravvento quando aumenta l'eliminazione di quelli o scema la capacità nei tessuti a rifabbricarli;

premessi, ripeto, questi fatti che sono oggidì ammessi di comune accordo, non si potrebbe comprendere come, nei primi due o tre anni che susseguono al momento della infezione, nei quali lo sperma è infettante ed il testicolo quindi deve essere sede in una grande quantità di virus, non si svolgano delle manifestazioni specifiche in quest'organo — e costituiscano anzi una eccezione — ogni volta che l'esplosione di altre manifesta-

zioni in una parte qualsiasi dell'organismo indica che, il rapporto fra prodotti chimici e virus è turbato, e che quest'ultimo ha il sopravvento sui primi.

Per spiegare questa refrattarietà degli organi generatori ad ammalare, noi dobbiamo ammettere, che l'agente virulento il quale è contenuto nello sperma abbia uno speciale comportamento nell'individuo stesso che lo porta: e dopo ciò non mi sembra fuori di proposito il pensare, che le cellule spermatiche contengano bensì il virus animato della sifilide, ma in uno stato di latenza, per il quale possono dimorare in contatto della mucosa vaginale senza determinarvi quelle manifestazioni, che vi sarebbero con certezza provocate dal prodotto di manifestazioni contagiose in atto.

Con ciò io non intendo affermare, che lo sperma di un individuo sifilitico resti indifferente nella vagina di una donna sana: solo ritengo ch'esso debba esplicare una azione tutta speciale, che non è possibile di stabilire, ma che è probabile si traduca; o con dei fatti di immunizzazione della donna, o con una forma speciale di infezione molto attenuata.

Fin qui ho detto del modo nel quale mi sembra si debbano interpretare i rapporti fra sperma infettante e donna sana: un'azione pure speciale deve esercitare la cellula germinativa sifilitica quando arriva a fecondare un ovulo sano.

Il nemasperma è la cellula maschile che possiede la più alta, la più complessa e la più importante funzione fisiologica: ma è anche una cellula la quale resta completamente inerte, non può esplicare alcuna funzione, se non si trova ad esercitare quella fecondante: ora è possibile che parallela alla funzione fisiologica del nemasperma decorra anche la patologica, e che il potere infettante, il quale giace allo stato latente, alla stregua di sostanza chimica simulata, nella cellula germinativa fino a che questa si trova nell'individuo che l'ha prodotta, o passa in un'altra persona in condizione che non sia fecondante, si espliciti solo allora che la cellula germinativa incomincia ad entrare in attività, e ad esercitare la sua azione fisiologica.

Io propendo quindi a ritenere che il potere infettante della cellula spermatica sia intimamente legato alla cellula stessa ed alla funzione che deve compiere, e che trasmetta la infezione nel nuovo essere da lei generato, alla stessa guisa di altri caratteri che appartengono all'individuo generatore.

Io ho esposto delle ipotesi, corredandole con le considerazioni che ad esse mi hanno condotto, e che mi sembra diano a loro fondamento ed attendibilità. Delle prove in loro sostegno potranno forse scaturire da uno studio diligente e metodico sulle condizioni anatomiche delle ghiandole seminali negli individui che sono in periodo atto a procreare una discendenza sifilitica.

Allo stato attuale della questione noi dobbiamo pertanto ammettere la eredità paterna; non abbiamo però dati sufficienti per stabilire se, e in qual modo, o misura, in questa medesima eredità paterna prenda parte anche la madre: alla soluzione di questo difficile problema è sperabile che possano giungere o concorrere le attuali esperienze sulle scimmie antropomorfe. Il fatto enunciato nella legge di Colles-Beaumès resta, come regola, indiscutibile, e la sieroterapia se ne è valsa, senza attendere dello stesso una spiegazione esauriente.

Dallo studio che si è fatto fin qui delle questioni che riguardano la trasmissione della sifilide, si possono trarre due deduzioni bene accertate:

1.^o Eccezion fatta di alcuni rari casi, la sifilide conferisce la immunità all'individuo che ne è stato affetto.

2.^o Nei rapporti che intercorrono fra madre e feto, la infezione sifilitica dell'uno può conferire la immunità all'altro.



Quanto sono andato esponendo fin qui costituisce i principi sui quali si è basata la sieroterapia.

Le vie impiegate dagli sperimentatori a raggiungere lo scopo furono diverse.

Gli uni hanno voluto tentare, se il siero degli animali naturalmente refrattari poteva contenere sostanze, che avevano pote-

re antisifilitico. Gli altri hanno cercato, se il siero degli animali acquistava questo potere, inoculando ad essi del materiale sifilitico. Altri hanno sperimentato il siero di animali precedentemente sottoposti alla cura mercuriale. Altri ancora hanno creduto di dover ricercare negli stessi prodotti chimici della sifilide gli elementi per opporsi al suo virus, ed hanno adoperato, sia il siero di sangue derivato da individui affetti da sifilide nei varii stadii, che il siero proveniente da raccolte di processi patologici di natura sifilitica. Da ultimo altri sperimentatori hanno voluto tentare, se il siero di sangue derivato da neonati affetti da sifilide congenita, o di sangue retroplacentare aveva un potere curativo.

I primi esperimenti con *siero di sangue di animali naturalmente refrattari* sono stati fatti nel 1891 contemporaneamente dal Tommasoli in Italia, dal Fournier in Francia e da Kollmann in Germania.

Il Tommasoli si è servito del siero di sangue di agnello e di vitello: il Fournier si indusse a provare il siero di cane, dopochè Richet ed Hericourt lo avevano impiegato con qualche successo durante l'anno 1890 contro la tubercolosi. Kollmann sperimentò il siero di vitello, di agnello, di cane e di coniglio. I risultati ai quali giunsero questi ricercatori non furono sulle prime concordi: mentre il Feulard, riferendo alla Società Francese di Dermatologia il risultato dei tentativi del Fournier, concludeva che « la cura o n il siero aveva solamente migliorato le condizioni generali e favorito la terapia specifica », il Kollmann negava al siero di animali refrattari qualsiasi effetto curativo, ed il Tommosoli sosteneva, in polemica con il Kollmann, la superiorità del siero sopra qualsiasi preparazione mercuriale.

Ma questa affermazione il Tommasoli faceva a breve distanza dai primi tentativi, e sulla guida degli effetti immediati molto lusinghieri ch'Egli aveva ottenuto di fronte alle manifestazioni specifiche in corso. Gli effetti a distanza fecero mutare di avviso al Tommasoli, il quale dovette constatare, e lealmente riferì, che

alcuni di quelli infermi che gli erano sembrati guariti, in progresso di tempo avevano presentato delle recidive.

Altri tentativi furono fatti per qualche anno ancora con esito contraddittorio: Istamanoff si servì del siero di agnello senza vantaggio: Augagneur riferì di avere ottenuto dei buoni risultati iniettando del siero normale di asino. Oggetto di numerosi esperimenti fu il siero normale di cavallo: di esso Tschernogubow, Vaughan, si lodarono, Lurjé, Müller, Kannberg rimasero insoddisfatti, non avendo potuto constatare alcuna benefica influenza sull'andamento della sifilide.

Ma anche gli AA. che sulle prime avevano lodato questo metodo di sieroterapia, dovettero in seguito convenire ch'esso è inefficace, e l'abbandonarono: nessuno infatti più accennò di esso dal 1897 in avanti.

I primi esperimenti con *siero di animali che erano stati assoggettati alla iniezione ipodermica di prodotti contagiosi della lue*, furono fatti dal Mazza nel 1893. Ancorchè le conoscenze di allora sulla immunità che talvolta acquistano gli animali verso un determinato microrganismo che non produce in essi dei cangiamenti apprezzabili fossero ancora molto scarse, il Mazza ha pensato, che delle modificazioni possano avvenire nei liquidi organici di un animale assoggettato alla iniezione di prodotti contagiosi della sifilide, ed ha fatto una serie di osservazioni, nell'intento di studiare « se la sifilide subisce una attenuazione mercè il passaggio dei prodotti tossici di questa dall'uomo agli altri animali ». Il Mazza si è servito del siero di pecora, nella quale aveva iniettato il siero di sangue tolto « da individui con sifilide al periodo di latenza », ed ha curato con esso tre casi di sifilide recente; i tentativi diedero un risultato incerto, e lo stesso Mazza si limitò a dire che essi meritavano di essere continuati.

Nonostante l'esito incerto di queste prime osservazioni il nuovo metodo guadagnò ben presto il favore e la fiducia di molti ricercatori, tanto che la casa Burroughs Wellcoms & C. di Londra

mise in commercio un siero antisifilitico preparato secondo i concetti più sopra esposti. Ma le osservazioni che seguirono alle prime del Mazza non diedero risultati più sicuri di quelle.

Anderson con il siero della casa Burroughs ottenne in alcuni casi di sifilide recente una scomparsa sollecita delle manifestazioni: Barling riferì di avere guarito con lo stesso siero in breve tempo un sifiloma gangrenoso. Borowsky con il siero di capra ebbe risultato favorevole in uno sopra dodici ammalati. Gasser, Gilbert e Fournier, Héricourt e Richet, usando il siero proveniente da cani, non ebbero alcun esito sicuro. Senza buoni risultati rimasero pure altri tentativi di Puerto, di Tarnowsky con il siero di cavallo, di Héricourt e di Richet con il siero di asino, di Lambert e di Triboulet con il siero di diverse specie di animali.

L'esito poco incoraggiante di tutti questi tentativi dimostrò una volta più che gli animali, oltrechè non reagire all'azione del virus della sifilide con un processo patologico locale, non risentono dello stesso nel ricambio generale, con modificazioni che diano luogo a sostanze antitossiche ed immunizzanti.

Dimostratosi inefficace anche il metodo di sieroterapia preconizzato dal Mazza, alcuni Autori, partendo dal concetto, ammesso dai più, che il mercurio introdotto nel corpo umano non agisce direttamente contro il virus della sifilide, ma influisce su di esso mediante uno speciale processo reattivo che risveglia negli elementi cellulari della economia, hanno voluto tentare se fosse possibile determinare questo medesimo processo reattivo negli animali mediante delle iniezioni di mercurio, ed ottenere così un *siero il quale contenesse i prodotti utili contro il virus della sifilide senza la presenza del mercurio in sostanza.*

Ancor quì i risultati furono contraddittori. Mentre Piorkowsky riferì di avere ottenuto con il siero di cavalli trattati con mercurio degli ottimi effetti terapeutici in casi di sifilide terziaria, Tarnowsky e Jakowlew, con lo stesso siero e sopra 16 ammalati in diverso periodo della infezione, non hanno avuto alcun buon

risultato. Esiti incerti ebbero con lo stesso metodo di cura Maxwell, Sukoff.

La terapia della sifilide con il siero di animali trattati con mercurio ebbe una breve durata, e venne in gran parte soprafatta dal fiorire, di un altro metodo, il quale diede maggiori speranze di successo; dal *metodo che cercò negli stessi prodotti chimici della sifilide elementi per opporsi al suo virus*.

Propugnatore di quest'ultimo metodo fu specialmente C. Pellizzari. Questo Autore fondandosi sul concetto, ampiamente da Lui svolto, che nella sifilide esiste un antagonismo fra prodotti chimici ed agente specifico, trasse la convinzione « che un organismo sano può, ricevendo a poco a poco i prodotti tossici del virus sifilitico, acquistare o la refrattarietà completa o una maggiore resistenza contro gli attacchi del virus stesso: e che quando anche siano in corso fatti direttamente provocati dal virus e quelli che sono una conseguenza dei suoi prodotti chimici, se si potesse in un dato momento aumentare la quantità dei prodotti stessi od in altro momento supplire artificialmente alla normale eliminazione di essi, si dovrebbe in fondo ottenere una vera e propria azione parassitocida, e quindi una attenuazione della sifilide come malattia virulenta ». Ma anche il metodo propugnato dal Pellizzari non ha dato quegli ottimi risultati, che si potevano attendere dalla correttezza dei concetti fondamentali che lo informavano.

Al Congresso di Roma del 1894 il Pellizzari riferiva i risultati incoraggianti ottenuti in dieci casi di sifilide recente, curati con il siero proveniente da 14 sorgenti, le quali corrispondevano ad ammalati in diverso periodo della infezione sifilitica; dalle sue osservazioni detraeva come conclusione principale « che i risultati migliori si ottengono in coloro nei quali la sieroterapia si intraprende più presto ». Questa conclusione viene in sostegno della ipotesi dal Pellizzari stesso preferita, della esistenza di una

specie di immunizzazione che viene conferita ai tessuti, prima che siano aggrediti dall' agente virulento.

La conclusione del Pellizzari ebbe tosto una conferma in altre osservazioni di Broes Von Dort, il quale ottenne con il metodo di sieroterapia in discorso la rapida scomparsa di un accidente iniziale, e la risoluzione della adenopatia satellite. Osservazioni analoghe sopra un numero rilevante di ammalati (18 casi) fece in proseguo il Cokerell.

A risultati incerti, e che non permettevano una conclusione sicura sul valore del metodo impiegato, giunsero invece Gilbert e Fournier, Kaslinski, Neisser, Neumann, Vieworowsky: quest' ultimo Autore, avendo seguito a lungo i propri ammalati, ritrasse la convinzione, che la sieroterapia è atta a determinare una rapida risoluzione dei processi specifici in atto, ma non è sufficiente ad impedire le recidive.

Una modificazione al metodo del Pellizzari ha consistito nell' *impiego di siero prelevato da raccolte patologiche, di individui sifilitici, in luogo di siero separato dal sangue.*

Il primo ad usarne fu Boeck. Egli si è servito del liquido sieroso contenuto in un idrocele di un sifilitico in periodo secondario, ed ha ottenuto con esso in sei pazienti, di recente infettati, dei risultati molto incoraggianti. Ma ancor questi non trovarono una conferma nelle osservazioni successive che furono fatte dal Tommasoli, da Di Giovanni con liquido di idrope ascite tolto da un sifilitico in periodo terziario, e dal Jullien con siero ascitico ottenuto da un individuo affetto da sifilide e da cirrosi epatica.

Fra i tentativi di sieroterapia si devono ricordare da ultimo quelli di Bonaduce. Questo Autore, partendo dal probabile antagonismo fra virus e prodotti chimici della sifilide, ha proposto l' *impiego di siero di sangue dei neonati con sifilide ereditaria*, giacchè, Egli dice, questo siero deve contenere in grande quantità i prodotti che durante la vita intrauterina non hanno avuto modo

di eliminarsi per i reni; ha proposto inoltre l'*impiego di siero di sangue retroplacentare*, ritenendo che pure questo deve essere molto ricco di tali prodotti. In un individuo affetto da sifiloma con adenopatie molto pronunciate il Bonaduce ha ottenuto con il suo metodo una rapida guarigione del sifiloma e la pronta risoluzione delle adenopatie: alla distanza di sette mesi non erano sopravvenuti in questo ammalato nuovi fenomeni della infezione.

Altri tentativi mediante siero di sangue retroplacentare furono fatti da Vieworowsky sopra individui in periodo primario e secondario, ma questa volta con risultati che non incoraggiarono nè questo nè altri autori a proseguire per il sentiero indicato dal Bonaduce.

Il Moore nel 1902 ha tentato un nuovo metodo di sieroterapia, il quale si può considerare come una modificazione di quello suggerito dal Bonaduce: partendo dal concetto che il liquido amniotico, quando il feto è sifilitico da parte del padre, deve contenere una grande quantità di sostanze che immunizzano la madre, il Moore iniettò in una donna affetta da carcinoma inoperabile dell'utero, e quindi inesorabilmente votata alla morte, *il liquido amniotico di un feto sifilitico per parte del padre*: in seguito inoculò a questa donna il sangue di un individuo in periodo terziario, poi il secreto di manifestazioni del periodo secondario, e da ultimo il prodotto di un sifiloma: il Moore riferisce di non avere osservato la comparsa di alcuna manifestazione specifica.

Fra i numerosissimi tentativi di sieroterapia della sifilide, quest'ultimo del Moore è certamente quello che ha sortito l'esito più lusinghiero e più incoraggiante, e si deve lamentare che la osservazione del Moore sia rimasta isolata: essa è tale da incoraggiare a nuove ricerche.

Ma dopo aver registrato questo successo dobbiamo subito aggiungere, che anche i risultati più lusinghieri i quali si sono ottenuti nella cura della sifilide con l'impiego di siero proveniente da individui già colpiti dalla infezione, hanno perduto oggidì molto valore, di fronte al risultato ottenuto lo scorso 1904 dal Neisser in

un Chimpanzè. Il Neisser ha iniettato in questo animale, a dosi frazionate, ben 422 cmc. di siero proveniente da individui sifilitici in periodo secondario, ed alla distanza di pochi mesi ha inoculato allo stesso il prodotto di un sifiloma: le iniezioni di siero non furono seguite da alcun accidente, la inoculazione dal sifiloma diede luogo nell'animale ad un altro sifiloma tipico.

Come connettere il risultato di questa esperienza con quello ottenuto dal Moore? Non è chi non veda che l'uno tende ad escludere l'altro: prima però di dare un giudizio definitivo sopra questi fatti contraddittori mi sembra sia necessario sperimentare, se è possibile conferire al siero di uno Chimpanzè sifilizzato delle proprietà immunizzanti, inoculando successivamente allo stesso nuovo virus sifilitico; giacchè non è per nulla provato, che il nuovo virus il quale viene depositato sopra un organismo già infetto, e che rimane indifferente verso il tegumento cutaneo, non possa esplicare un'azione tossica nella economia generale, e quindi aumentare le resistenze antitossiche dell'organismo.

Il siero potrebbe in questo modo acquistare in diversi tempi proprietà curative che variano per grado. Con ciò sarebbe anche possibile spiegare i risultati molto differenti ai quali sono giunti gli sperimentatori nei loro tentativi di sieroterapia.

La mia, per ora, è una semplice ipotesi, ma potranno alla stessa dare forma concreta i ricercatori, che, fortunati, hanno a loro disposizione il materiale necessario a sperimentare in questo campo.

Io ho esposto le diverse vie che furono seguite nei tentativi di sieroterapia della sifilide, ed i risultati ai quali si è giunti. Per svolgere in modo completo il mio argomento debbo ora accennare alla così detta - *autosieroterapia* - del Levi, e riferire delle recentissime ricerche di Risso e Cipollina.

Il Levi ha pensato, che mediante applicazioni galvanocaustiche nel punto di innesto della infezione fosse possibile distruggere una grande quantità di germi infettivi, e provocare nella stessa località un abbondante afflusso di leucociti, i quali stimolino l'atti-

vità biologica protettiva dell'organismo così, da renderlo vincitore sopra i germi infettanti. Dei cinque ammalati di sifiloma che il Levi ha curato col suo metodo, tre hanno presentato delle recidive, e gli altri due furono seguiti per un tempo così breve da non permettere alcuna conclusione. Il metodo del Levi non fu sperimentato da nessun altro ricercatore.

Risso e Cipollina, partendo dal concetto che il potere di immunità naturale od acquisito di un organismo verso una determinata infezione deve risiedere non solamente nel plasma sanguigno, ma ancora negli elementi istologici, *hanno cercato di rafforzare l'azione del siero (ricavato da cani secondo il metodo del Mazza) aggiungendovi piccole dosi di corpuscoli del sangue in dissolvimento emolitico*. Sopra sette sifilitici che furono metodicamente curati prima del Settembre 1904, quattro non avevano presentato fino al Marzo del corrente 1905 nuove manifestazioni specifiche, e tre invece erano recidivati. In altre undici osservazioni, attualmente in corso, gli AA. riferiscono di avere già ottenuto buoni risultati.

Il tempo giudicherà di questa nuova modificazione nella sieroterapia della sifilide, come ha già fatto per i precedenti tentativi.

Poichè io ho raccolto tutte le precedenti discussioni e notizie allo scopo precipuo di esaminare, se dalle stesse il problema etiologico della sifilide può ricevere qualche lume che lo rischiari, volgendo ora uno sguardo a quanto ho esposto dovrei dire, concludendo, di avere sprecato e tempo e fatica.

Lo studio della sieroterapia della sifilide è scaturito da quello della sua etiologia: esso ha sottilmente discusso, ha sviscerato tutte le questioni attinenti a quest'ultima senza conoscerla e senza giungere a possederla, è stato un nemico che ha rilevato i piani ascosi di una fortezza assediata, senza riuscire a farla capitolare.

I concetti informativi presi per guida dai diversi ricercatori nei tentativi di sieroterapia, avevano rafforzato sempre più

nella mente dei sifilografi il convincimento, che la sifilide è una malattia parassitaria microbica: ma sta di fatto che se dovessimo giudicare dai risultati ottenuti in questi tentativi, avremmo serio motivo per dubitare della giustezza dei concetti informativi medesimi.

Forse questo mio giudizio potrà sembrare troppo severo: ma le ricerche bibliografiche dimostrano, che la sieroterapia della sifilide è stata abbandonata, non solo dagli Autori che non ottennero con essa, fin dalle prime esperienze, alcun vantaggio, ma anche dagli altri che sulle prime se ne lodarono. Lo che certo non sarebbe accaduto, se i tentativi avessero corrisposto con risultati terapeutici duraturi alle speranze che avevano suscitato.

Tentativi di trasmissione sperimentale della sifilide negli animali.

I tentativi di inoculare la sifilide agli animali sono stati numerosissimi, ed hanno preceduto gli altri studi sulla etiologia di questa malattia. Le esperienze proseguite per oltre cinquant'anni sopra vertebrati di differenti classi, rinnovate e modificate in svariatissima guisa, sono rimaste infruttuose, non avendo dato nella maggior parte dei casi alcun risultato, ed in altri pochi essendo state seguite da manifestazioni morbose di interpretazione molto dubbia e contestabile.

Si è inoculato il virus sifilitico a degli animali a sangue freddo, come le *rane* e le *salamandre* (Brieger e Uhlenhut), a *differenti specie di uccelli*: ma soprattutto si è ricercato un animale ricettivo nella grandissima classe dei mammiferi. Nel corso di queste laboriose ricerche non è mancato di quando in quando l'annuncio, che degli animali in esperienza avevano manifestato delle alterazioni, le quali assomigliavano in modo più o meno spiccato a quelle della sifilide, ma dei risultati sicuri e concludenti non si ebbero prima dello scorso 1903, anno nel quale Metchnikoff e Roux annunciarono di avere riprodotto un sifiloma iniziale tipico in due *Chimpanzè*.

I risultati negativi che si erano sempre avuti prima che si tentasse la inoculazione nelle scimmie antropomorfe hanno confermato il concetto, che la sifilide è una malattia che predilige gli esseri più evoluti della scala zoologica, e perciò, prima fra tutte, la razza umana.

Negli animali bruti infatti non esiste alcuna forma morbosa spontanea la quale si possa assomigliare alla sifilide, ad eccezione del così detto *morbo coitale* del cavallo e dell'asino: forma morbosa la quale si verifica unicamente in questi due animali, che possiede dal lato clinico un andamento molto simile a quello della sifilide, ma che deve separarsi con certezza da questa malattia, per ciò che riguarda il suo momento etiologico.

Il *morbo coitale*, o *sifilide equina*, *dourine* dei francesi, si trasmette quasi unicamente con il coito, e dà luogo, dopo un periodo di incubazione di 8-15-20 giorni, alla comparsa di erosioni indolenti ai genitali, edema della parte ed adenopatia satellite.

Alla distanza di qualche tempo appare una eruzione cutanea papulosa, si ha la caduta parziale e transitoria dei peli alla groppa ed alle coscie, generalizzazione delle adenopatie, deperimento nella nutrizione generale dell'animale: sopravvengono in seguito dolori muscolari, sinoviti articolari e tendinee, iperestesie alla regione lombare, tremori cutanei e paralisi di moto. Nel corso di qualche mese il quadro clinico si aggrava a tal segno, che l'animale non può reggersi sugli arti, ed in questo periodo non è infrequente che compaiano delle ulcerazioni più o meno estese all'ambito cutaneo.

La malattia determina nella gran maggioranza dei casi la morte: ma ancor quando è seguita da guarigione, l'animale può sempre trasmettere il contagio con l'atto della procreazione, sia all'altro animale che, per eredità, al nascituro.

Il Ballardini nel 1849 identificava questa malattia con la sifilide dell'uomo, e Fournier, Jullien, molto più tardi del Ballardini, avendo preso in esame le manifestazioni obbiettive del morbo coitale, convenivano che dal punto di vista clinico non esistono caratteri differenziali che possano distinguerle da quelle della sifilide umana.

Ma di fronte a queste rassomiglianze vi sono differenze molto spiccate, che non permettono di identificare le due malattie. Il *morbo coitale* nella sua forma infettante non è trasmissibile all'uomo nè spontaneamente nè mediante le inoculazioni sperimentali, siano queste praticate con il prodotto di manifestazioni della malattia (Trasbot), oppure con il sangue (Hurtel d'Arboval) di un animale infetto. Infruttuosi sono d'altra parte riusciti i tentativi di Horand e Peuch, di Sigmund, di Piorkowsky, di trasmettere la sifilide umana al cavallo. Non è raro invece che si producano alle mani ed alle avambraccia dei palafrenieri delle inoculazioni accidentali per il contatto con gli umori di manifestazioni del *morbo coitale*: ora in nessuno di questi casi si è avuto come conseguenza la comparsa di alcun fenomeno proprio della infezione sifilitica.

Come per la sifilide umana anche per il *morbo coitale* non si è ancora dimostrato la natura del suo agente virulento. Secondo Thanhoffer esso sarebbe un micrococco, ma le ricerche più recenti di Laveran e di Mesnil, di Scneider e Buffard tendono a riportare il *morbo coitale* alla presenza di un tripanosoma. Faccio notare che nulla di simile fu mai descritto per la sifilide umana.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze noi dobbiamo quindi ritenere, che non esiste negli animali alcuna malattia la quale si possa identificare con la sifilide dell'uomo.

Questa convinzione era diffusa fin dai tempi passati, ma non ha impedito che una schiera numerosa di AA. abbia cercato di riprodurre sperimentalmente la sifilide ora nell'una, ora nell'altra specie della grande scala zoologica.

Io non credo opportuno ricordare le esperienze fatte all'epoca dei così detti *identismo* ed *unicismo*, avendo esse un valore molto relativo per la confusione che si faceva allora fra sifilide, ulcera venerea e blenorragia, e mi limito quindi ad una rapida rivista delle esperienze che furono compiute in epoca relativamente recente, con materiale che proveniva da manifestazioni certamente sifilitiche. Ciò premesso enumero ora gli interessanti tentativi che furono fatti fino ad oggi.

Fra gli animali di laboratorio hanno dato un largo contributo

alle esperienze i conigli, le cavia ed i cani, un contributo minore i gatti ed i topi.

Per ciò che riguarda i *conigli* Letnich (1883), Köbner (1882), Neumann (1883), Bayer (1903), Petrone (1883), Adrian (1899), Levi (1900) non sono riusciti a constatare in questi animali alcuna ricettività per la sifilide. Al contrario Sigmund fin dal 1861 riferiva di aver fatto nei conigli delle inoculazioni, ed affermava che queste erano state seguite da « manifestazioni sifilitiche cutanee »; non ha però specificato di quali forme si trattasse. Nel 1867 Gailleton parlava di una eruzione di acne, consecutiva ad un innesto con il prodotto di un' ulcera sifilitica, e Legros e Lancereaux riferivano di avere ottenuto con una tecnica analoga a quella di Gailleton delle lesioni sifilitiche (?). Una descrizione più dettagliata ha dato Morisani nel 1884 al proposito di un coniglio inoculato con un sifiloma iniziale: alla distanza di sei mesi il coniglio presentò una periostite ossificante con produzioni di perostosi spongiosa ai metacarpi ed ai tarsi. A risultati molto incerti sono giunti Haentell (1880) ed Hönsel (1882) introducendo il secreto di manifestazioni sifilitiche infettanti nella camera anteriore dell' occhio; Haentell riferisce di aver ottenuto una irite, ma non dà un giudizio sulla natura della stessa.

Una fortuna non maggiore ebbero le esperienze sulle *cavia*. I tentativi di Neumann (1883) e di Petrone (1884) eseguiti con materiale che proveniva da manifestazioni contagiose in atto, non diedero alcun risultato. Di interpretazione molto incerta sono rimaste altre esperienze di Döhle con pezzetti di polmone, di fegato e di milza di sifilide ereditaria. L' unico risultato positivo sarebbe quello ottenuto da Legros (1860): questo A. riferisce di avere inoculato sotto la pelle di una cavia, ad una coscia, un frammento di sifiloma, e di avere ottenuto, alla distanza di 37 giorni, un' ulcera grande quanto un due franchi, dura, associata ad adenopatia inguinale: trascorso poco più di un mese, mentre l' ulcera era in via di cicatrizzazione, l' animale cominciò a dimagrire, i peli caddero, comparvero adenopatie generalizzate, si manifestarono ulcerazioni multiple, e l' animale morì con deperimento progressivo.

Questo quadro ha moltissima somiglianza con quello della tubercolosi, malattia frequentissima nelle cavie; è probabile quindi che le manifestazioni osservate dal Legros fossero in dipendenza di questa infezione.

Affatto negative furono le esperienze sui *topi* fatte da Legros (1869) e da Michot (1882).

Anche le inoculazioni nei *gatti* non sortirono esito felice. Auzias Tourenne fin dal 1865 ha sostenuto di avere riprodotto in essi alterazioni tipiche, quali: esantemi papulosi, placche, alopecie, ed ha cercato di dimostrare che negli stessi animali avviene la trasmissione ereditaria. Anche Vernois ha confermato queste vedute, riportando la storia di un gatto dell' *Hôpital du Midi* morto in seguito ad ulcerazioni orali e ad esostosi per avere leccato le medicazioni di ammalati sifilitici. Ma troppe esperienze negative nelle mani di Ricord, di Diday, di Langlebert, di Bradley (1871), di Horand e Peuch, di Köbner (1883), di Petrone (1884) hanno in seguito smentito il valore positivo di quelle prime osservazioni, perchè sia possibile di accordare alle stesse, ancora oggidì, alcun valore scientifico.

Un giudizio analogo si può esprimere per le esperienze eseguite sui *cani*: Ad un risultato positivo, od almeno ritenuto tale, di Klebs (1878) si possono contrapporre i fatti negativi molto numerosi di Velpeau, di Bretonneau, di Horand e Peuch, di Cornevin e Rebatel (1882), di Köbner (1883), di Neumann (1884) di Petrone (1883): tutti questi sperimentatori hanno moltiplicato, variandoli in ogni modo, i loro tentativi, sia con la trasfusione di sangue sifilitico, che con la inoculazione di pezzetti di placche mucose e di sifilomi, senza che i loro tentativi siano stati coronati da alcun successo.

Non più fortunate delle precedenti esperienze sono state le altre di Köbner (1883), di Neumann (1883) sulle *capre*, quelle di Velpeau, di Barbiani (1898) sui *montoni* e sulle *pecore*, quelle di Neumann (1884) sulla *lepre*, di Ravenel (1900) sul *toro* e sulla *giovenca*, di Balardini (1870) sul *vitello*: in quest' ultimo animale Carenzi nel 1874 riferiva di avere visto comparire, dopo tre mesi

dalla inoculazione, delle papule di colorito rameico, e di avere constatato alla distanza di 180 giorni la caduta dei peli al collo ed al dorso: a questa osservazione per sè stessa poco dimostrativa e rimasta isolata, non è possibile concedere un significato di molto valore.

Un animale sul quale si è molto sperimentato è il *maiale*; esso fu oggetto di numerosi tentativi, sia con la inoculazione diretta di prodotti ricavati da manifestazioni sifilitiche dell'uomo, che con alcuni dei microrganismi che sono stati ritenuti patogeni per questa infezione.

Le prime esperienze sul maiale furono fatte da Martineau ed Hamonic; avendo esciso un sifiloma iniziale dal piccolo labbro sinistro di una donna, questi AA. lo misero in una provetta contenente del brodo di coltura, ed il giorno seguente iniettarono in un maiale di 5 mesi una certa quantità del liquido di coltura, il quale nelle 24 ore si era intorbidato, per lo sviluppo di una grande quantità di batteri di varia specie.

L'indomani nel sangue dell'animale gli AA. osservarono la presenza di batteri simili a quelli iniettati, ed un mese dopo comparve una eruzione cutanea papulo squamosa, che gli AA. interpretarono come una manifestazione sifilitica. In un secondo maiale gli stessi AA. trovarono batteri nel sangue quattro giorni dopo la inoculazione, ed osservarono una eruzione papulo pustolosa al quattordicesimo giorno. La descrizione che Martineau ed Hamonic danno dei risultati delle loro esperienze, si presta ad interpretare quelle manifestazioni come l'espressione di un esantema settico. Ulteriori tentativi di Neumann (1882), di Letnick (1883), di Horand e Cornevin (1884), di Lewecke (1884) di inoculare la sifilide al maiale rimasero senza alcun risultato, e vennero in modo indiretto a confermare, che nelle esperienze di Martineau ed Hamonic le manifestazioni cutanee non erano da attribuirsi all'attecchimento del germe della sifilide.

Il problema della trasmissibilità della sifilide al maiale, dopo essere stato trascurato per parecchi anni, venne ripreso in istudio in questi ultimi tempi, dopochè il Von Niessen pretese di avere ripro-

dotto nello stesso animale la infezione, mediante la inoculazione del bacillo polimorfo ch'Egli ha descritto come patogeno della sifilide.

Il Von Niessen infatti affermò di avere regolarmente osservato in maiali inoculati con le colture del bacillo polimorfo una eruzione eritemato-papulosa, la quale non era preceduta nè da sifiloma iniziale al punto di innesto, nè da adenopatie. Le esperienze del Von Niessen sono state controllate ultimamente da Waelsch. Questo Autore ha inoculato le colture ricavate dal sangue di un sifilitico in periodo secondario in quattro maiali, ed in tre di essi ha ottenuto delle eruzioni esantematiche maculo-papulose a scarsi elementi, le quali scomparirono rapidamente in qualche giorno: nulla ha trovato il Waelsch all'autopsia di questi tre maiali, e nulla ha ottenuto con le colture dal sangue e dai tessuti. Il quarto maiale non presentò alcun fenomeno clinico nè alcuna alterazione anatomo-patologica. I risultati ai quali giunsero il Von Niessen ed il Waelsch con le inoculazioni delle colture non possono avere alcun valore decisivo; ancorchè i maiali inoculati abbiano presentato una manifestazione che è frequentissima e caratteristica della sifilide, non si poteva da questa sola stabilire una diagnosi; essendo indispensabile nella sifilide procedere a questa da un complesso sintomatico. Nelle esperienze di Von Niessen e di Waelsch non si ottenne mai nè un sifiloma, nè alcuna adenopatia satellite al punto di innesto; giammai la comparsa di adenopatie generalizzate, o di alterazioni degli organi interni; le manifestazioni cutanee papulose si riassorbivano in due, tre giorni. Tutti questi fatti sono sufficienti a far pensare, che in quegli animali non si trattava di un esantema papuloso sifilitico, ma di una di quelle forme papulose esantematiche che non sono infrequenti nel maiale, e che possono dipendere da cause svariatissime.

Con materiale che proveniva direttamente da individui sifilitici, hanno ancora in questi ultimi anni largamente sperimentato sul maiale Adrian (1899), Hugel e Holzhauser (1900-1901), Goljachowsky (1901), Stanziale (1902), Neisser (1902). Adrian, servendosi del succo raschiato da un sifiloma, ha inoculato due maiali (uno maschio ed uno femmina) alla pelle dell'addome,

ed alla distanza di due mesi ha visto svilupparsi in entrambi una zona di infiltrazione con abbondante pigmento al punto di innesto, e tutto all'intorno una gittata di efflorescenze maculo-papulose, che si erosero alla porzione più sporgente: cinque maialini nati da questi animali inoculati erano perfettamente sani.

Hugel e Holzhauser in una scrofa inoculata sotto le cute dell'addome col sangue di un sifilitico in periodo secondario, verificarono dopo 14 giorni una tumefazione delle ghiandole inguinali, dopo un mese delle macchie roseoliche sparse sulla pelle, e dopo sei settimane un esantema maculo-papuloso. In un verro invece rimase senza alcun risultato l'innesto, nel sottocutaneo dell'addome, di un intiero e voluminoso sifiloma iniziale.

In ulteriori esperienze sopra 4 maiali mediante la trasfusione in essi del sangue di individui in periodo secondario, gli stessi AA. ottennero in tre soli casi uno scarso esantema papuloso, il quale scomparì rapidamente.

A risultati di interpretazione molto incerta giunse Goljachowsky; avendo inoculato nel cavo peritoneale e nel sottocutaneo di alcuni maiali il detrito di una papula sifilitica, constatò dopo alcune settimane un ingrossamento delle ghiandole linfatiche, della milza e del fegato, senza alcun disturbo concomitante nelle condizioni generali dell'animale.

Stanziale innestò nel connettivo sottocutaneo di un maiale di 4 mesi una papula sifilitica, ed ottenne alla distanza di una ventina di giorni « un aumento iperplastico di essa, sotto forma di un nodulo, il quale ha mostrato al microscopio la struttura di un granuloma che può giudicarsi di natura infettiva, sia per il periodo di incubazione impiegato, sia per la grande quantità di cellule giganti, spesso aggruppate a focolai, sia per i fatti necrotici incipienti che si osservano ». Lo Stanziale nelle sue conclusioni si è limitato, molto opportunamente, a rilevare la necessità di nuove ricerche.

Un ultimo contributo sperimentale di grande interesse ed importanza sulla trasmissibilità della sifilide al maiale venne dato dal Neisser. Egli ha inoculato 18 animali: alcuni di essi mediante iniezioni di sangue ricavato da sifilitici in periodo secondario e

vergini di cura, altri mediante innesti sottocutanei con tessuto di manifestazioni contagiose in atto, altri ancora mediante lo strofinamento sulla pelle con il prodotto di sifilomi: da ultimo in altri maiali ha fatto precedere alle inoculazioni con materiale infettante delle iniezioni di siero di individui sani, e di individui sifilitici non curati.

Fra tutte queste esperienze condotte con una tecnica molto rigorosa, il Neisser potè constatare in un sol caso (maiale N. 13) la comparsa di un esantema papuloso figurato, simile a quello che fu descritto da Adrian, da Hugel e da Holzhauser. Il Neisser è rimasto molto incerto sulla interpretazione da attribuirsi a questo esantema, giacchè, se da una parte la grande somiglianza con una eruzione papulosa circinnata sifilitica deponeva in favore di una avvenuta infezione, dall'altra parte il fatto che altri 17 animali erano rimasti indifferenti ad inoculazioni praticate in modo analogo od identico con prodotti sifilitici, non permettevano di venire ad una conclusione sicura. Ed il Neisser perciò si astenne dal trarne.

La questione della trasmissibilità della sifilide ai maiali non è quindi ancora risolta: però se consideriamo, innanzi tutto il numero dei tentativi falliti, e subito in appresso la facilità che hanno questi animali a rispondere a cause diversissime con eruzioni cutanee, siamo indotti più facilmente ad ammettere la refrattarietà che la ricettività di questi animali per la infezione sifilitica.

Fra tutte le ricerche che furono istituite allo scopo di trovare un animale che sia ricettivo della sifilide, meritano il posto d'onore, e per il numero dei tentativi e pei felici risultati ai quali si è giunti, quelle che furono dirette, con saggio intendimento, sull'animale che nella scala zoologica più si avvicina alla specie umana, sulla *scimmia*.

Le prime esperienze sopra questo animale furono fatte da Edwin Klebs nel 1875: in questo anno il Klebs inoculò in una bertuccia il prodotto liquido di un sifiloma iniziale, ed alla distanza di 37 giorni osservò alle gengive ed alla lingua

la comparsa di ulcerazioni circoscritte: una quindicina di giorni dopo, avendo ucciso l' animale, trovò che i polmoni erano disseminati da focolai di infiltrazione, caseificati al centro. Ora considerando la ricettività che hanno le scimmie per la tubercolosi, e la frequenza con la quale si osserva in esse questa malattia, non si può a meno di dubitare, che le alterazioni osservate da Klebs fossero la conseguenza di una infezione tubercolare.

Due anni dopo lo stesso Klebs introdusse sotto la pelle dell' addome di un — *guenon* — dei frammenti di sifiloma, ed osservò alla distanza di sei settimane una leggera panadenopatia, febbre, diarrea e la comparsa di una eruzione papulosa diffusa per il corpo. Il Klebs sostenne in base a questa sintomatologia l' attecchimento dell' innesto, ma Pich al Congresso Internazionale di Medicina del 1884 in Copenaghen, sostenne contro il Klebs, che l' esantema di quel — *guenon* — doveva ritenersi non già come una manifestazione della sifilide, ma come la manifestazione di una varicella.

Qualche anno più tardi, nel 1882, Martineau ed Hamonic inocularono un *macaco* al prepuzio, col liquido raccolto da un sifiloma, e quattro settimane più tardi videro comparire al punto di innesto due erosioni con base piuttosto dura, ed una poliadenite inguinale: al 54.^o giorno si manifestò una eruzione papulosa, ed all' 11.^o mese l' animale fu colto da un attacco di epilessia; più tardi comparve una nuova eruzione papulosa allo scroto, ed una vasta ulcerazione alla volta palatina.

Nello stesso anno 1882 Krishaber, A. Fournier e Barthelemy praticarono un gran numero di inoculazioni con prodotti sifilitici a dei *macachi*, a dei *cinocefali*, e ad altre scimmie, ma dovettero riassumere i risultati delle loro esperienze in una sola parola molto significativa — *rien* —.

Altre ricerche sperimentali nelle scimmie furono istituite da Cognard a Lione nel 1884: avendo inoculato in un *macaco* un frammento di placca mucosa, egli constatò in questo animale, alla distanza di 33 giorni, delle ulcerazioni lenticolari alla pianta dei piedi, ed un grave deperimento nelle condizioni generali.

Cognard affermò la natura specifica di queste ulcerazioni, ma Rollet, Diday e Dron che pure le esaminarono, hanno emesso a proposito di esse un giudizio molto riservato, allo stesso modo che già avevano fatto Guyot, Fereol e Legroux a Parigi pei risultati di Martineau.

Altre numerose esperienze furono fatte da Sperk nel 1886 al 1888. In questi due anni Sperk inoculò complessivamente 46 scimmie di differenti specie senza ottenere alcun risultato veramente dimostrativo. L'unica esperienza che sollevò dei dubbi di interpretazione rifletteva un *macaco* maschio, il quale era stato inoculato mediante scarificazioni al prepuzio con il prodotto di una papula sifilitica, e presentò alla distanza di 21 giorni una lesione la quale rassomigliava ad un sifiloma iniziale: con il prodotto di questa manifestazione Sperk ha ottenuto in un altro *macaco* maschio una ulcerazione che guarì dopo tre mesi: in un terzo *macaco*, inoculato dalla ulcerazione del secondo, si sviluppò alla distanza di 14 giorni un'altra ulcerazione, che cicatrizzò 52 giorni dopo la sua comparsa.

Alla stessa epoca Mossè di Montpellier inoculò un giovane — *guenon* — con il prodotto di un sifiloma e di una placca mucosa, ed ebbe risultati completamente negativi.

Tutte le descrizioni che hanno dato gli Autori dei quali ho riferito fin qui, hanno perduto oggidì molto valore per la deficienza di indicazioni precise sulla specie di scimmie che sono state impiegate. Un tale particolare che poteva sembrare superfluo in passato, si è dimostrato della più grande importanza, dopochè le ricerche di Metchnikoff e Roux hanno dimostrato, che il virus della sifilide si comporta in modo differente di fronte alle diverse specie di scimmie; la semplice indicazione di *scimmia macaco* è quindi assolutamente insufficiente a giudicare dell'animale che è stato impiegato nelle esperienze di quegli autori, e perciò del valore che si deve attribuire ai risultati che Essi ottennero.

A datare dal 1889 le esperienze sulla ricettività delle scimmie verso la sifilide si sospesero improvvisamente per una diecina di

anni, e non furono riprese che nel 1889 da Maurice Nicolle. Nel corso di quattro anni, dal 1899 al 1903, Maurice Nicolle ha potuto stabilire con numerose esperienze, che nella specie dei *Macachi* il *Macacus Sinicus* è quello che presenta una certa sensibilità per il virus sifilitico: in tre di queste scimmie M. Nicolle ha ottenuto al punto di introduzione del virus, alla distanza di 15 a 19 giorni dalla inoculazione, delle papule squamose che guarirono rapidamente nello spazio di pochi giorni. Una sola volta si produsse un infiltrato duro accompagnato da adenopatia, il quale rassomigliava ad un sifiloma, ma in nessun caso si ebbe alcun fenomeno corrispondente a quelli del periodo secondario della sifilide.

Nel 1903 Hamonic ha comunicato all'Accademia di medicina di Parigi di aver ottenuto in un *Macacus Cynomolgus*, in seguito alla inoculazione di prodotti sifilitici, una ulcerazione a base dura, accompagnata da adenopatie e che guarì rapidamente nello spazio di nove giorni.

In questa medesima epoca Von Niessen e Waelsch hanno tentato di riprodurre la sifilide nelle scimmie, inoculando il bacillo che fu descritto dal primo di questi due Autori come patogeno per la infezione sifilitica. Delle cinque scimmie (*Macacus Sinicus*, *Guenon Hamadrya*,) innestate da Von Niessen, due sono morte alla distanza di pochi giorni dalla inoculazione. Le altre tre hanno presentato: ingrossamento dei gangli linfatici, una eruzione papulo pustolosa, e sintomi nervosi come vertigini, e contrazioni delle estremità. Alla autopsia di queste scimmie il Von Niessen ha trovato degli essudati pleurici, i quali contenevano un bacillo identico a quello che era stato inoculato. Il Waesch ha praticato una sola inoculazione in un *Guenon Hamadrya* ed ha ottenuto, a 53 giorni di distanza dall'innesto, una eruzione papulosa all'acromion, la quale scomparve in circa 20 giorni, ma si ripresentò poi in varie riprese: l'animale morì alla distanza di pochi mesi per tubercolosi polmonare.

Ulteriori e numerose osservazioni con materiale proveniente

direttamente da manifestazioni contagiose dell' uomo furono fatti da Metchnikoff e Roux. Questi AA. hanno inoculato cinque *Macachi* (*Macacus Sinicus*) con virus sifilitico proveniente da diverse manifestazioni contagiose dell' uomo, ed hanno potuto confermare in due di essi, gli stessi fatti già osservati da M. Nicolle: gli altri tre macachi non presentarono alcun fenomeno, come pure non ebbe alcun accidente un giovane *Mandrillo* maschio (*Cynocephalus Mormon*) che fu inoculato con la sierosità proveniente da un sifiloma.

Come ognuno vede, tutte le esperienze praticate fino a quest' epoca (1903) sulle scimmie hanno presentato un duplice inconveniente: quello di fornire dei risultati molto incostanti, e quello di non avere mai dato luogo ad alcuna lesione tipica, sulla quale fosse possibile affermare con sicurezza una diagnosi.

Risultati più importanti e più attendibili si ebbero soltanto dopochè Metchnikoff e Roux intrapresero a sperimentare sulle scimmie antropomorfe.

Nell'ordine dei primati, a fianco dei *macachi* e dei *cinocefali*, esiste un gruppo di *scimmie antropomorfe* (*Chimpanzè*, *Gorilla*, *Orang-Outang*), e l' anatomia comparata insegna, che sotto tutti i rapporti le scimmie antropomorfe si avvicinano all' uomo più di qualsiasi altro animale. Questo concetto è andato vieppiù riaffermandosi in questi ultimi anni, dopochè le osservazioni di Huxley, di Grünbaum e di Nuttall hanno dimostrato, che le proprietà emolitiche, agglutinanti e precipitanti, del siero degli animali preparati col sangue umano, sono identiche sia di fronte al sangue ed al siero dell' uomo, che a quello delle scimmie antropomorfe.

Prendendo le mosse da queste conoscenze Metchnikoff e Roux hanno cercato di trasmettere alle scimmie antropomorfe delle malattie infettive proprie della specie umana, ed hanno incominciato dalla sifilide.

In una prima memoria pubblicata nel Dicembre del 1903 Metchnikoff e Roux riferiscono i felici risultati ottenuti in due *Chimpanzè*. Il primo di questi era un individuo femmina di due anni (*Troglodytes Niger*), e venne inoculato col prodotto di un sifi-

loma alla parte destra del cappuccio clitorideo ed al sopraciglio di destra: cinque giorni più tardi lo stesso Chimpanzè fu di nuovo inoculato, col prodotto di raschiamento di un sifiloma del pene, alla parte sinistra del cappuccio clitorideo. Dopo un periodo di incubazione di 26 giorni comparve al posto della prima inoculazione un indurimento circoscritto, sormontato da una vescicola a contenuto trasparente: la zona di indurimento aumentò a poco a poco di volume, ed assunse i caratteri tipici di un sifiloma. Alla distanza di 56 giorni dalla inoculazione comparve all'addome, al dorso ed alle coscie, una eruzione papulosa che si copersè ben presto di squamo-croste, e sopravvenne una tumefazione delle ghiandole ascellari e della milza: anche la mucosa della bocca fu colpita, e comparvero in essa delle ulcerazioni; ma sulla natura di queste gli AA. non pronunciarono un giudizio sicuro, giacchè tali ulcerazioni avevano una grande somiglianza con quelle delle comuni gengiviti. L'animale improvvisamente morì di pneumonite alla distanza di 79 giorni dalla comparsa del sifiloma.

Il secondo *Chimpanzè* (*Troglodytes Calvus*) era un individuo maschio, e fu inoculato al pene col prodotto di secrezione raccolto dal sifiloma clitorideo comparso nella prima scimmia, ed alla coscia sinistra con il prodotto di raschiamento di una manifestazione papulosa pure del primo Chimpanzè. Dopo 35 giorni comparve al lato sinistro del pene un piccolo sollevamento papuloso eroso superficialmente, il quale acquistò in seguito l'aspetto caratteristico di un sifiloma. Nello stesso tempo comparve alla coscia inoculata una seconda erosione sopra un fondo di tessuto alquanto indurito, ed i gangli linfatici inguinali divennero ipertrofici e duri. Ma pur troppo anche questo animale morì a breve distanza dalla esperienza, 45 giorni dopo la comparsa del sifiloma, senza che nel frattempo fosse comparso alcun fenomeno di infezione generale. Da queste prime esperienze Metchnikoff e Roux dedussero:

- 1.^o *Che lo Chimpanzè è ricettivo della sifilide.*
- 2.^o *Che nello Chimpanzè la sifilide si sviluppa come nell'uomo.*
- 3.^o *Che la malattia può trasmettersi da un Chimpanzè ad un altro.*

4.^o *Che la sifilide conferisce rapidamente all'animale inoculato la immunità*, giacchè una seconda inoculazione, alla distanza di cinque giorni dalla prima, non diede luogo ad alcuna manifestazione specifica.

A risultati analoghi ai precedenti di Metchnikoff e Roux giunse tosto dopo il Lassar. Avendo inoculato alla fronte di un *Chimpanzè* maschio di 5 anni il prodotto di un sifiloma dell'uomo, egli vide prodursi dopo sei settimane un altro sifiloma tipico al posto dell'innesto, e più tardi vide comparire alcune manifestazioni papulose alla palma delle mani ed all'orifizio anale. Con il prodotto di una efflorescenza papulosa di questo primo *Chimpanzè* il Lassar ne ha inoculato un secondo; anche in questo caso l'esito fu positivo, giacchè alla distanza di due settimane dalla inoculazione si sviluppò un sifiloma tipico, e dopo altre sei settimane comparvero delle efflorescenze papulose molto caratteristiche alla palma delle mani ed alla pianta dei piedi.

Stabilito sulla base di queste prime esperienze che *il Chimpanzè è ricettivo della sifilide*, Metchnikoff e Roux ne intrapresero tosto altre, dirette a ricercare la soluzione dei problemi di maggiore vitalità che sono attinenti alla sifilide, ed in primo luogo si prefissero di stabilire, se ed in quale grado le scimmie non antropomorfe sono ricettive di quella infezione, e se è possibile trarre dal loro grado speciale di ricettività delle deduzioni di qualche valore nel campo della scienza ed in quello della pratica.

Sopra dodici *Macachi* inoculati con prodotti sifilitici, Metchnikoff e Roux ebbero dei risultati, ch'Essi ritennero positivi, solamente quattro volte: in 2 *Macacus Sinicus* ed in 2 *Macacus Cynomolgus*: in questi animali, dopo un periodo di incubazione di 27-28 giorni, comparvero nella località di innesto delle erosioni e delle papule, le quali furono considerate da Metchnikoff e Roux come manifestazioni iniziali tipiche della sifilide, ancorchè non siano state accompagnate nè seguite da ingrossamenti ghiandolari e da alcun fenomeno generale, e siano scomparse alla distanza di pochi giorni dalla loro formazione. Per spiegare la tenuità sintomatologica di queste manifestazioni, e la rapidità con la quale le stesse scom-

parvero, Metchnikoff e Roux pensarono che *la sifilide subisce nelle scimmie non antropomorfe una attenuazione.*

In questo loro concetto i due sperimentatori parigini si affermarono sempre più, dopochè, avendo inoculato un terzo *Chimpanzè* femmina al cappuccio clitorideo con il secreto tolto dalla manifestazione iniziale di uno dei quattro macachi, videro comparire alla distanza di 15 giorni al posto dell'innesto una chiazza rossa circoscritta e senza indurimento, la quale scomparve nello spazio di dieci giorni, e videro per contro rimanere indifferente nello stesso *Chimpanzè* una nuova inoculazione, praticata alla distanza di 30 giorni dalla prima, con il prodotto di un sifiloma iniziale dell'uomo. Da questa esperienza Metchnikoff e Roux dedussero, che *la prima inoculazione col virus sifilitico proveniente dal Macaco aveva immunizzato il Chimpanzè verso la sifilide umana.*

Quanto di accettabile contengano queste conclusioni di Metchnikoff e Roux vedremo fra poco, e soprattutto lo potremo dedurre dai risultati che Neisser ha ottenuto in altre numerose ricerche, le quali hanno costituito un parallelo ed in certo modo un controllo a quelle dei due sperimentatori parigini.

Le ricerche del Neisser hanno un valore speciale per il numero degli animali sopra i quali questo Autore ha sperimentato: esse furono estese sopra parecchie scimmie antropomorfe, e sopra altre che stanno immediatamente al disotto di quelle nella scala zoologica.

Le esperienze sulle scimmie antropomorfe, in numero di 14, furono istituite in un *Gibbon*, in quattro *Orang-Outang* ed in nove *Chimpanzè*.

Il *Gibbon* fu inoculato al pene ed al petto con il prodotto di scarificazione di un sifiloma umano non ulcerato. Il *Gibbon* non presentò alcuna lesione iniziale tipica al punto di innesto, ma ebbe una successione sintomatologica, edema indurito del pene, tumefazione ghiandolare indolente, esantema papuloso, la quale indusse Neisser a ritenere che la infezione era avvenuta: ed in questa interpretazione il Neisser fu confortato dal fatto, che una successiva ino-

culazione nello stesso animale con la secrezione di papule umide rimase del tutto indifferente.

Un *primo Orang-Outang* fu inoculato al pene ed al petto alla stessa guisa del Gibbon, e si comportò anche nella successione sintomatologica in modo analogo a questo animale. *Due altri Orang-Outang*, sono stati inoculati nel sottocutaneo, e sono morti alla distanza di poche settimane dalle esperienze, senza aver presentato alcun sintomo della infezione sifilitica, ma in epoca troppo vicina a quella dell'innesto per poterne mostrare. Un *quarto Orang-Outang*, al quale furono introdotti nel sottocutaneo 128 cmc. di sangue defibrinato di un malato di sifilide in periodo secondario, rimase pure esente da qualsiasi sintomo di avvenuta infezione.

A risultati più evidenti giunse il Neisser sperimentando nei *Chimpanzè*.

Ad un *primo Chimpanzè* il Neisser iniettò, dall'Ottobre 1903 al Maggio 1904, a dosi frazionate, 422 cmc. di siero di individui sifilitici in periodo secondario, senza mai osservare la insorgenza di alcuna manifestazione specifica. Nel Giugno successivo il Neisser innestò nello stesso Chimpanzè, al pene ed alla palpebra inferiore di destra, il prodotto di raschiamento di una placca sifilitica della tonsilla, ed alla distanza di un mese vide comparire al quadrante inferiore destro dell'addome, dove l'animale aveva trasportato, certamente col grattamento, parte del virus inoculato, un sifiloma iniziale tipico, associato a poliadenite inguinale indolente.

Io pure, invitato ed accompagnato dall'Illustre Sifilografo di Breslavia, ho veduto nel Luglio dello scorso 1904, il sifiloma iniziale che presentava questo Chimpanzè, ed ho potuto constatare una sintomatologia così tipica, che non permetteva alcun dubbio sulla essenza di quella manifestazione.

In questo medesimo Chimpanzè, a 49 giorni dall'innesto, comparvero all'addome delle efflorescenze papulose, le quali avevano la obbiettività di lesioni sifiliche secondarie; esse scomparvero nello spazio di un mese all'incirca lasciando delle macchie pigmentarie. Un nuovo innesto praticato dopo la comparsa del sifiloma iniziale all'addome non diede luogo ad alcuna manifestazione.

In un *secondo Chimpanzè* Neisser inoculò 50 cmc. di siero tolto da un individuo infetto da quattro anni e che aveva subito per tre anni la cura mercuriale. L'animale morì alla distanza di due mesi, senza aver presentato alcun fenomeno il quale attestasse che la infezione era avvenuta.

Senza alcun risultato rimasero pure le inoculazioni praticate sopra *altri quattro Chimpanzè*, l'una mediante la introduzione nel sottocutaneo di prodotti sifilitici del periodo secondario filtrati attraverso la candela di Berkefeld, le altre tre mediante innesti, pure nel sottocutaneo, con frammenti di sifiloma iniziale, di condilomi piani, di ghiandole linfatiche satelliti a sifilomi: questi quattro animali morirono alla distanza rispettivamente di 50, di 65, di 30 e di 34 giorni da quello dell'innesto, senza avere presentato alcun fenomeno che dimostrasse l'attecchimento della infezione sifilitica.

In un *settimo Chimpanzè* la inoculazione in una tasca sottocutanea alla coscia sinistra, ed altre due mediante scarificazioni alla coscia destra col tessuto esciso da un sifiloma iniziale, diedero alla distanza di 35 giorni un gruppo di efflorescenze papulo-squamose alla coscia destra, ed un ingrossamento indolente delle ghiandole inguinali corrispondenti: nessuna di queste manifestazioni aveva dei caratteri sufficienti per stabilire una diagnosi.

Con un *ottavo Chimpanzè* Neisser cercò di stabilire, se il passaggio del virus sifilitico attraverso l'organismo di un animale refrattario può modificare lo stesso virus: a questo scopo Neisser inoculò sotto cute ad un *Macacus Rhesus* un frammento di sifiloma iniziale, e tentò in seguito l'innesto delle ghiandole linfatiche lievemente tumefatte del *Macaco* ad un *Chimpanzè*. L'innesto non fu seguito da alcuna manifestazione.

Al *nono Chimpanzè* Neisser iniettò alla fine del Maggio 1904 nel sottocutaneo ed in due riprese 40 cmc. di sangue, tolto dalla vena mediana di un sifilitico con manifestazioni del periodo secondario: la iniezione fu seguita da una lieve panadenopatia dura, indolente, e null'altro. Al principio dell'Agosto successivo Neisser inoculò allo stesso *Chimpanzè*, alle coscie ed al cappuccio clito-

rideo, mediante scarificazioni, il tessuto di una papula umida, di fresco escisa: all'addome, al petto, al volto, inoculò lo stesso materiale virulento, ma prima riscaldato a 60°, in soluzione fisiologica, per 10 per 20, per 30 minuti primi. Alla distanza di 13 settimane dalle iniezioni di sangue non si era prodotta nessuna manifestazione specifica, all'infuori di una lieve panadenopatia, e Neisser perciò concluse, che *il potere infettante del sangue degli individui sifilitici dev'essere scarso o nullo, a meno che non si giunga a dimostrare, che il virus sifilitico portato nel tessuto sottocutaneo si attenua e muore.*

Le inoculazioni praticate al principio dell'Agosto 1904 non avevano dato nel successivo Settembre alcun risultato positivo; ma per il breve tempo trascorso dalla inoculazione il Neisser si è astenuto dal trarre conclusioni sull'azione che spiega il calore verso il virus sifilitico.

Sopra quest'ultimo argomento hanno riferito ultimamente in una terza memoria Metchnikoff e Roux. Questi Autori, sperimentando sempre sui Chimpanzè, hanno trovato che *il riscaldamento per un'ora a 51° rende inattivo il virus sifilitico, e che questo invece non risente dell'azione della glicerina*: di più hanno constatato, che *il virus filtrato oppure riscaldato a 51 gradi non acquista alcun potere vaccinante.*

Metchnikoff e Roux hanno fatto inoltre delle ricerche istologiche sul liquido contenuto nelle vescicole, le quali precedono la comparsa dell'indurimento caratteristico del sifiloma, ma non hanno potuto osservare alcun microbo; hanno rilevato invece, che gli elementi morfologici contenuti nel liquido della vescicola restano immobili, e da questo fatto hanno dedotto, che in esso non vi debbono essere microrganismi dotati di mobilità. In base a queste osservazioni Metchnikoff e Roux sono indotti a pensare, che *l'agente patogeno della sifilide appartiene alla categoria dei microbi invisibili*, dei quali è ammessa da tutti la esistenza in certe malattie infettive, quali la febbre aftosa e la febbre gialla.

Questa ipotesi contrasta con ciò che affermano, in base a recenti osservazioni, Klingmüller e Baermann. Questi Autori

hanno dimostrato, mediante inoculazioni coraggiose sopra sè stessi, che i prodotti sifilitici umani, triturati in soluzione fisiologica e filtrati attraverso una candela di Berkefeld non sono contagiosi, e che il virus della sifilide non deve quindi avere dimensioni così piccole, da sfuggire, per questa causa, alla indagine microscopica.

Gli stessi Metchnikoff e Roux hanno controllato la esattezza delle osservazioni di Klingmüller e di Baermann, giacchè, ripetendo con qualche modificazione di tecnica sui Chimpanzè le esperienze di quegli Autori, essi pure hanno trovato, che il liquido di prodotti sifilitici filtrato attraverso una candela di Berkefeld è sprovvisto di potere infettante, e che la inoculazione del prodotto rimasto sul filtro determina la sifilide nello Chimpanzè.

Un'ultima esperienza sulle scimmie antropomorfe è stata comunicata da Queyrat, nel gennaio scorso, alla *Société médicale des hôpitaux* a Parigi: Queyrat ha presentato un *Orang-Outang* femmina, il quale era stato inoculato nell'Ottobre 1904, con il prodotto di sifiloma di un *Macacus Sinicus* al sopraciglio sinistro: dieci giorni più tardi lo stesso Orang-Outang aveva avuto un'altra inoculazione, ma questa volta con virus proveniente dall'uomo, in numerosi punti dell'arcata sopracigliare ed alla palpebra di destra. Alla distanza di 26 giorni dalla prima inoculazione comparve al posto della stessa un sifiloma: ma anche le inoculazioni al sopraciglio ed alla palpebra di destra, furono seguite dalla comparsa di altrettanti sifilomi a 20 giorni di distanza dall'innesto. Il Queyrat ha dedotto da questa sua esperienza, che la prima inoculazione non aveva immunizzato l'animale verso la sifilide.



Queste sono le osservazioni sperimentali che furono fatte fino ad oggi sulla trasmissione della sifilide agli animali. Quali deduzioni è possibile trarre da esse?

La deduzione più legittima che possiamo trarne si è, che *la sifilide è inoculabile allo Chimpanzè*. Questa nozione fondamentale, la quale ha un'importanza grandissima perché ci apre la

via per giungere alla soluzione di tutte le altre questioni che riguardano la etiologia della sifilide, anche senza nuove prove può dirsi ormai dimostrata. Infatti Metchnikoff e Roux hanno fino ad oggi innestato con esito costantemente positivo dieci Chimpanzè. Lassar ha riprodotto due volte la sifilide nello Chimpanzè, sia dall'uomo che dall'uno all'altro animale. Neisser, ancorchè per diverse cause non abbia ottenuto in tutti i nove Chimpanzè innestati un risultato positivo, tuttavia in alcuni di essi vide formarsi degli accidenti primari e secondari così tipici, come io pure ebbi a persuadermi osservandoli lo scorso Luglio in Breslavia, ch'essi soli bastavano ad affermare la trasmissibilità della sifilide allo Chimpanzè.

Ed a queste osservazioni di indole clinica, se ne devono aggiungere altre di indole istologica. Infatti Arnald e Salmon in due sifilomi asportati dai Chimpanzè inoculati da Metchnikoff e Roux, Becker e Mayer in un altro sifiloma ottenuto sperimentalmente da Lassar hanno trovato all'esame istologico delle lesioni costituite da un grande accumulo di leucociti mononucleati e da periarteriti, affatto analoghe a quelle che si osservano nella sifilide dell'uomo.

Le altre scimmie antropomorfe, l'Orang-Outang ed il Gibbon, sono anch'esse ricettive della sifilide allo stesso modo del Chimpanzè?

A questa domanda non si può rispondere ancora in modo definitivo. Le inoculazioni sperimentali di Neisser in quattro Orang-Outang ed in un Gibbon non sono state seguite da una successione sintomatologica così tipica per la sifilide come nello Chimpanzè, pure avendo fornito delle manifestazioni, le quali hanno indotto l'Illustre Sifilografo di Breslavia a pensare, che la infezione si era trasmessa.

La recente esperienza di Queyrat sopra un Orang-Outang ha dato risultati più evidenti di quelli di Neisser, ed avrebbe confermato l'opinione, che l'Orang-Outang è ricettivo della sifilide.

Prima però di venire ad una conclusione definitiva è prudente attendere che le esperienze si moltiplichino, e nell' attesa dobbiamo limitarci ad affermare, che l' *Orang Outang* ed il *Gibbon* sono sensibili alla sifilide, ma in un grado minore dello *Chimpanzè*.

Molto discutibile è invece la questione della trasmissibilità della sifilide alle scimmie non antropomorfe.

Metchnikoff e Roux non hanno esitato ad affermare, che le esigue manifestazioni da loro ottenute in varie specie di *Macachi* corrispondevano all' accidente iniziale della infezione sifilitica, ed hanno usato inoltre molto sovente la denominazione di - *lesions typiques* -, al proposito di manifestazioni ch'Essi medesimi dovettero interpretare come appartenenti ad una sifilide attenuata, per spiegare la diversità delle stesse di fronte a quelle che si osservano generalmente in questa infezione.

Il Neisser, al quale si deve indubbiamente tributare una superiorità sui due Sperimentatori Parigini nel diagnosticare una lesione sifilitica, non ha riscontrato mai nelle manifestazioni che seguirono alla inoculazione in sei *Macacus Rhesus* ed in quattro *Macacus Speciosus* dei caratteri sufficienti a stabilire la natura specifica delle stesse.

E molto più sorprendente, come osservano Neisser ed Hoffmann, è la sicurezza con la quale Metchnikoff e Roux hanno diagnosticato come lesioni tipiche della sifilide delle semplici erosioni, sólo perchè avevano la base un poco indurita ed erano comparse alquanto tempo dopo la inoculazione, quando si pensa che anche nell' uomo, dove la sifilide dà le manifestazioni più tipiche, non è sempre facile nè possibile il diagnosticare questa infezione dal sifiloma iniziale, e che nella gran maggioranza dei casi una sicurezza assoluta della diagnosi si ritrae solamente dalla comparsa dei fenomeni generali.

Se le manifestazioni osservate da Metchnikoff e Roux nei *Macachi* si debbono ritenere come sintomi certi di avvenuta in-

fezione sifilitica, si devono del pari interpretare alla stessa guisa le manifestazioni che avevano ottenuto molti anni prima il Martineau, il Klebs, lo Sperck, il Nicolle, l'Hamonic con le inoculazioni di materiale sifilitico virulento, ed il Von Niessen, il Waelsch con le colture del supposto bacillo della sifilide.

Passibile di obbiezioni mi sembra pure l'esperienza del Queyrat. Questo Autore ha ottenuto in un *Orang-Outang* un sifiloma al sopraciglio sinistro, là dove aveva inoculato del materiale proveniente da una lesione, interpretata come un sifiloma, di un *Macacus Sinicus*. A proposito di questo caso si deve considerare, che quello stesso Orang-Outang ebbe altre numerose inoculazioni, alla distanza di 10 giorni dalla prima, all'arcata sopracigliare ed alle palpebre di destra con materiale che proveniva da un sifiloma umano: 26 giorni dopo la prima inoculazione comparve il sifiloma della palpebra sinistra, e 20 giorni dopo le altre inoculazioni si formarono altrettanti sifilomi alla regione orbitaria di destra; fra la comparsa cioè delle manifestazioni sifilitiche alle due regioni orbitarie trascorsero solamente quattro giorni.

Ora questa vicinanza mi sembra dia molto fondamento a pensare, che l'animale abbia trasportato col grattamento — abituale nelle scimmie — il materiale della seconda serie di inoculazioni al posto della prima, e che le manifestazioni delle due regioni orbitarie non si debbano riferire ad una duplice infezione, dal macaco la prima, dall'uomo la seconda, ma ad un'unica proveniente dall'uomo.

In appoggio a questa mia interpretazione credo utile rammentare, che nelle esperienze del Neisser il sifiloma più tipico si è sviluppato all'addome di un Chimpanzè, il quale era stato inoculato solamente al pene ed alle palpebre, e che aveva quindi con certezza trasportato il virus all'addome mediante il grattamento.

Poco dimostrative mi sembrano pure le esperienze di Talmon.

Questo A. ha inoculato un *Macacus Cynomolgus* ed un *Macacus Sinicus* col pus di una vasta ulcera gommosa, appartenente ad un individuo sifilitico da sette anni, e non ha ottenuto nei due animali la comparsa di alcuna manifestazione sifilitica: 50 giorni

dopo la prima inoculazione Talmon ha innestato nel sacco congiuntivale dei due animali il prodotto di raschiamento di alcune papule di sifilitici in periodo secondario. Il *Macacus Sinicus* morì poco tempo dopo l'innesto, prima del tempo nel quale avrebbe dovuto presentare delle manifestazioni: il *Macacus Cynomolgus* ebbe, Salmon non dice quanto tempo dopo la inoculazione, « deux chancres très nettement indurés » della congiuntiva palpebrale, accompagnati da adenopatia sottomascellare.

Da questa esperienza Salmon ha creduto di poter concludere, che la gomma sifilitica non è infettante, e che il *Macacus* aveva contratto la infezione solamente al secondo innesto.

Alla prima parte di queste conclusioni ha risposto molto opportunamente, e non è molto, il Franceschini, facendo notare, che il pus di una gomma in istadio di caseificazione è ciò che di più inadatto si può inoculare, per stabilire se le manifestazioni della sifilide terziaria sono infettanti. Quanto alla seconda parte della conclusione, perchè sia accettabile senza riserve, sarebbe stato necessario che il Salmon avesse riferito i caratteri di questi « chancres très nettement indurés », od almeno avesse detto quanto tempo è decorso dall'innesto alla loro comparsa; e ciò per togliere il dubbio, che in quel caso si potesse trattare di un processo infiammatorio banale della congiuntiva, tanto facile a verificarsi negli innesti non asettici in questa parte dell'occhio.

Da tutte queste esperienze ed osservazioni, ognuna delle quali è passibile di obiezioni, dobbiamo concludere, che ancora oggidi *non si possiedono criteri sufficienti e sicuri, per ammettere o per negare che le scimmie non antropomorfe sono rivettive della sifilide.*

Premessa questa conclusione, ne viene come conseguenza, che non si può accettare neppure l'affermazione di Metchnikoff e Roux, che la sifilide nelle scimmie non antropomorfe dà una infezione attenuata. Questi AA. hanno creduto di poter giungere a tale conclusione, sia dall'aver visto svilupparsi in scimmie non antropomorfe, inoculate con prodotti sifilitici dell'uomo, delle le-

sioni che avevano alcuni caratteri di manifestazioni sifilitiche poco sviluppate, che da una esperienza sopra uno Chimpanzé, nel quale un primo innesto, con il prodotto di una manifestazione ritenuta di « sifilide attenuata » di un Macaco, diede una lieve manifestazione, ed una seconda inoculazione dall'uomo non fu seguita da alcun accidente. Da questa esperienza essi hanno concluso, che il secondo innesto non era attecchito, perchè l'animale era stato vaccinato mediante una tenue infezione dal primo. Se non che questa conclusione, basata com'è sopra una sola esperienza, deve considerarsi almeno come precoce, molto più perchè dobbiamo tener presente, che nel campo clinico non è raro osservare degli individui i quali sono sfuggiti alla infezione sifilitica, pure essendosi trovati nelle circostanze più opportune per contrarla, e che nel campo sperimentale, lo stesso Neisser, nei nove Chimpanzé inoculati, ha ottenuto un sifiloma iniziale vero e tipico in un caso solo.

Per ciò che riguarda le altre conclusioni alle quali giunsero le odierne esperienze, noi dobbiamo accettarle senza discussioni, giacchè costituiscono delle constatazioni di fatto, le quali non potrebbero essere infirmate che da nuove esperienze, le quali portassero a conclusioni diverse.

Così dalla osservazione di Neisser sopra lo Chimpanzé «August» il quale ha corrisposto alla inoculazione del virus sifilitico umano con la formazione di un altro tipico sifiloma, nonostante che gli fossero stati iniettati in precedenza 422 cmc. di siero appartenente ad individui in periodo secondario, noi dobbiamo concludere con Neisser, che quel siero non era dotato di un potere vaccinante.

È sufficiente però questo fatto a negare che il siero degli individui sifilitici è sprovvisto di proprietà immunizzanti?

Credo di no. Se è vero infatti che nella sifilide si stabilisce un antagonismo fra virus e tossine od antitossine, e che a quest'ultime è dovuta la immunità verso la infezione che già esiste, e la refrat-

tarietà verso una nuova, è possibile altresì che innesti succedentisi di nuovo virus sopra uno stesso animale, ancorchè non diano come regola alcuna manifestazione locale, aumentino così nella economia la produzione delle sostanze tossiche ed antitossiche, da conferire al siero di quell' animale delle proprietà immunizzanti anche verso un individuo nuovo. Ma sopra questo problema, che è del massimo interesse dal lato scientifico e dal lato pratico, è superfluo il sommare oggidì nuove ipotesi con teoriche discussioni, mentre gli studi sperimentali sono alla vigilia di dare allo stesso una risposta esauriente e definitiva.

È poi possibile da quest' ultima esperienza del Neisser concludere che i 422 cmc. di siero inoculato non contenevano il virus patogeno della sifilide, solo perchè quel siero non è stato infettante per lo Chimpanzé? Mi pare di no.

Quel siero era stato separato dal sangue mediante la coagulazione; ora gli studi sulle proprietà del siero hanno dimostrato, che allorquando questo liquido si separa dal sangue nella coagulazione, avviene la formazione di una sostanza che ha un grande potere battericida, la vecchia *alexina* di Buchner, chiamata altrimenti oggidì *citasi* di Metchnikoff e *complemento* da Ehrlich. Per stabilire quindi, con le inoculazioni, se il siero degli individui sifilitici contiene il virus della malattia, è necessario sperimentare con siero che non contenga questa sostanza battericida, ed usare perciò il plasma ed il liquido ottenuto coi vescicatori.

Senza alcun commento si devono infine accettare le conclusioni alle quali giunsero Metchnikoff e Roux nelle loro ricerche sul comportamento del virus della sifilide rispetto al calore, alla glicerina ed alla filtrabilità attraverso le candele di Berkefeld.

Metchnikoff e Roux hanno osservato con esperienze scientificamente inappuntabili, che il virus della sifilide muore quando è mantenuto per un' ora alla temperatura di 51.°, che durante questa operazione esso non si trasforma in vaccino, che non risente dell' azione della glicerina, e che non attraversa la candela di Berkefeld (12 A), la quale lascia passare il virus della peripneumonite dei bovini.



Con quanto sono andato esponendo, io credo di avere toccato tutte le questioni che si agitano oggidì intorno alla etiologia della sifilide.

In questa lunga esposizione io ho dovuto registrare, purtroppo, più insuccessi che vittorie. Gli insuccessi maggiori toccarono agli studi batteriologici, ed ancora oggidì, dopo tante ricerche e tante discussioni, noi dobbiamo ritenere come completamente sconosciuto l'agente patogeno della sifilide.

Sconfitte meno gravi hanno riportato i tentativi di sieroterapia; i metodi usati fino ad oggi non hanno dato, è vero, dei risultati veramente dimostrativi e di un valore pratico, ma neppure hanno tolta la speranza, che a questi ultimi si possa giungere con quelle modificazioni, che gli studi attuali sulla trasmissione sperimentale della sifilide andranno a mano a mano suggerendo.

Il successo più decisivo, è stato riportato dalle ricerche dirette a trovare un animale ricettivo della sifilide. Le scimmie antropomorfe hanno corrisposto con grande evidenza a questo desiderato, e resta solamente in sospenso, se anche le scimmie non antropomorfe siano, in grado uguale o diverso dalle prime, ricettive della infezione.

La via sicura alla soluzione dei numerosi problemi che sono annessi alla etiologia della sifilide è quindi aperta. Essa non ha che un solo e grande inconveniente; quello di essere accessibile, per causa facile ad intendersi, soltanto a pochi e privilegiati sperimentatori.

BIBLIOGRAFIA

ADRIAN. — Ueber Syphilisimpfungen am Thiere. Archiv für Dermat. und Syph. 1899. Ad. 47.

ALBINI. — Sulla dacrioadenite sifilitica. Annali di Oftalmologia. Vol. XVI. Fasc. 5.^o-6.^o pag. 501.

ALVAREZ E TAVEL. — Recherches sur le bacille de Lustgarten. Archives de physiol. norm. et pathol. T. VI. 1885. N. 7.

ANDERSON. — Patient Treated By Syphilitic Antitoxin for Secondary Syphilis. The Glasgow Medic. Journal VI. 1896.

ANDERSON. — Luesbehandlung mit Serum. Archiv für Derm. und Syphil. Ad. 40. pag. 371.

ANDRONICO. — Sulla genesi parassitaria della Sifilide. Giornale Ital. Malattie Veneree e Pelle. Fasc. 3.^o 1885.

ARNALD E SALMON. — Anatomie pathologique des lésions syphilitiques chez les singes anthropoides. Annales Inst. Pasteur 25 Juillet 1904.

AUFRECHT. — Ueber den Befund von Syphilis-Mikrokokken. Centrallbl. f. med. Wissenschaften. 1881. pag. 228.

AUGAGNEUR. — Injection de sérum d'âne à des cancéreux et à des syphilitiques. La médec. moderne. 1896. pag. 255.

AUZIAS-TOURENNE — Inoculations de la syphil. aux animaux. Gaz. médicale de Paris. pag. 544. 1850.

BALARDINI. — Observat. de syphil. chez les veaux. Gazz. mèd. de Paris. pag. 287. 1850.

BARBIANI. — Su di alcuni nuovi tentativi di sieroterapia nella sifilide. Boll. Scienze Mediche di Bologna. N. 12. 1898.

BARDUZZI. — Il microbio della sifilide. Gazzetta degli Ospedali. N. 12. 10 Febbraio 1884. e Giornale Ital. Malattie Veneree e Pelle. 1884. pag. 79.

BAUMGARTEN. — Lehrbuch der patholog. Mykologie. 1890.

BAUMGARTEN. — Ueber experimentelle kongenitale Tuberkulose. Arbeiten an dem pathologischen Institut zu Tübingen. Ad. I.^o Heft. 2.

BAUMGARTEN. — Baumgarten's Jahresbericht. 1894. pag. 304; 1900. pag. 392; 1900. pag. 398; 1896. pag. 422; 1892. pag. 262; 1888. pag. 223.

BAUMLER. — Fall von Reinfection. Handbuch. pag. 73.

BARLING. — The Serum Treatment of Syphilis. Brit. med. Journal. N. 1832. 1896.

BARTHELEMY. — La Syphilis. 1903. pag. 209.

BEHREND. — Zur Lehre von der Vererbung der Syphilis. Berl. Klin. Wochenschrift. 1881.

BERMANN. — The fungus of syphilis. Archives of Medicine. T. W. New-York. 1880. pag. 263.

BIESIADECKI. — Ueber die Lister'schen Körperchen. Wiener medic. Wochenschrift. 1872. N. 8.

BIRCH-HIRSCHFELD. — Bakterien in Syphilit. Neubildungen. Centrallbl. f. d. med. Wissenschaften. N. 33-44. 1882.

BITTER. — Ueber Syphilis und Smegma-Bacillen nebst Bemerkungen über die färbischen Eigenthümlichkeiten der Smegma und Tuberkelbacillen. Virchow's Archiv. 2 Nov. 1886. Bd. CVI.

BLOCH. — Der Ursprung der Syphilis. Gustav Fischer. Jena 1901.

BONADUCE. — Betrachtungen über und Versuche mit einer neuen Behandlung der Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1893. 1^o Agosto.

BOROWSKY. — Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XKIV. pag. 101.

BOSCHETTI. — Morbo coitale. Trattato patol. e terapia medica comparata degli animali domestici e dell'uomo. Vol. 1.^o 1902. pag. 222. Soc. Editr. Torinese.

BRADLEY. — Ueber die Unität des Syphilitischen Giftes. Archiv. f. Dermat. und Syph. Bd. IV. pag. 178.

BREDA. — Manuale pratico di malattie veneree sifilitiche. Padova. Draghi Edit. 1889.

BRIEGER. — da Metchnikoff e Roux. Études expérimentales sur la Syphilis. Première mémoire. Annales Institut. Pasteur. Décembre 1903.

BROES VAN DORT. — Eine neue Behandlungsweise der Syphi-

lis. Nederl. Tyde v. Geneesk. 1893. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XIX. pag. 61.

BRÜHLKENS. — Zür aetiologie der Syphilis. Zeitschrift f. Parasitenkunde. Bd. II. Heft 1. 1870. pag. 96.

BRUSASCHI. — Morbo Coitale. Vedi citaz. Boschetti.

BUFFARD. — Syphilis et dourine. Rev. de médec. N. 2. pag. 135.

CAMPANA. — Dei morbi sifilitici e venerei. Genova. 1889.

CARENZI. — Esperienze comparative sul vaccino animale e sull'umanizzato praticato negli anni 1871-72-73. Torino 1874.

CARRIER. — Is syphilis caused by any known bacteria? Journal of cutan. and genitourin. Dis. Vol. XI. 1893.

CASPARY. — Ueber gesunde Mütter hereditär syphilitischer Kinder. Viertelj. f. Derm. und Syph. 1875, pag. 436.

CHOTZEN. — Ueber die Kassowitz und Hochsinger beschriebenen Streptokokken bei hereditärer Syphilis. Versammlung Deutscher Naturf. und Aerzte zu Berlin 1826. pag. 393.

CHOTZEN. — Ueber Streptokokken bei hereditärer Syphilis. Vierteljahrschr. f. Derm. u. Syph. 1887. 109.

CLARKE. — Einige Beobachtungen über die Morphologie der Sporozoën von Variola, sowie über die Pathologie der Syphilis. Centrallbl. f. Bacter. N. 9-10, 1895.

COGNARD. — Citato da Jullien. Traité pratique des maladies vénériennes. Paris 1899, pag. 540.

COUTTS. — The Hunterian Lectures on Infantilis Syphilis. Arch. f. Derm. und Syph. Bd. XLII, Helft, 2.

CUTTER. — The positive diagnosis of syphilis, with some interesting medico-legal testimony. Journal of the Americ. med. Assoc. 1899, November.

CUTTER. — Report of a Lecture on the Morfology of the Blood in Syphilis. The Chicago médical Journal and examiner. T. XXXVII. 1878, pag. 67.

DE AMICIS. — La discendenza degli eredo-sifilitici e la lega contro la sifilide. Giornale intern. delle Scienze mediche. Anno XXIV, Fasc. 1.^o 1902, Napoli.

DE GIACOMI. — Neue Färbungsmethode der Syphilisbacillen. Correspondenzbl. d. schweiger Aerzte. 1885, N. 11.

DELBANCO. — Einige Notizen zu dem Aufsatz von H. Pfeiffer: Ueber Bacterienbefunde in den norm. männlichen Urethra und den Syphilisbacillus von M. Joseph. Monats. f. prakt. Dermat. Bd. 36, dag. 198, 1903.

DE MICHELE. — Sulla presenza del bacillo di Lustgarten nei tessuti sifilitici. Giorn. intern. scienze mediche, 1882.

DIDAY. — Exper. sur la transmiss. de la Syphilis primitive de l'homme aux animaux. Gazz. méd. de Paris, pag. 809, 1851.

DIDAY. — Théorie de la Syphilis hérédit. Annales de Dermat. et Syph. 1887, pag. 311.

DIDAY. — La pratique des maladies vénériennes. Paris, Assalin et Houzeau Edit. 1890.

DIDAY. — Immunität der Mutter bei hereditäres Syphilis von Seiten des Vaters. Ref. D. M. Zeitung. 1892, N. 55, pag. 636.

DI GIOVANNI, — Nuovi tentativi di sieroterapia della sifilide mercè il siero idropico di un sifilitico terziario. Giorn. Ital. Malattie veneree e Pelle, 1897, pag. 181.

DISSE e TAGUCHI. — Ueber das Contagium der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1885, N. 48, pag. 823.

DISSE e TAGUCHI. — Ueber das Contagium der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1886, N. 14. pag. 235.

DISSE e TAGUCHI. — Das Contagium der Syphilis, Tokio, 1887.

DISSE e TAGUCHI. — Das Contagium der Syphilis, Deutsche med. Wochenschrift, 1887, N. 41.

DOEHLE. — Zur Aetiologie der Syphilis. Centrallbl. f. Bacteriol. u. Paras. Bd. XII, 1890, N. 25.

DOEHLE. — Ueber Färbung von Organismen in Syphilitischen Geweben und die Uebertragbarkeit der Syphilis auf Meerschweinchen. Münch. med. Woch. 1880, N. 11.

DOMINICI e LEREDDE. — Note sur la présence des éléments figurés anormaux dans les tissus syphilitiques. Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1898, pag. 884.

DONNÉ. — Recherches microscopiques sur la nature des mucus et de la matière des divers écoulements des organes génitaux urinaires. 1837: ed Cours de microscopie, 1844, pag. 801.

DOUTRELEPONT. — Ueber Bacillen bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1886, N. 49.

DOUTRELEPONT. — Ueber Bacillen bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1885, N. 47.

DOUTRELEPONT. — Streptokokken und Bacillen bei hereditärer Syphilis. Centrallbl. f. Bacter. und Parasitenk. Bd. II^o, 1887, N. 13.

DÜRING VON, — Ueber einige Fragen aus der Lehre von der Vererbung der Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermat., 1895, Bd. XX.

DÜRING VON. — Vorlesungen über Syphilis. Hamburg, 1895.

DÜRING VON. — Weitere Beiträge zur Lehre von hereditären Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1897, N. 13.

EVE. — Ueber Syphilismikroorganismen, New-York med. Journal. 1889, Jannary.

EVE e LINGARD. — On a Bacillus cultivated from the blood and from the diseased tissues in Syphilis. The Lancet. N. XV, Vol. I, 1886, 10 Avril.

FEULARD. — Sur la valeur thérapeutique des injections de serum de chien. Bulletin de la Société française de Dermatol. 1891.

FINGER. — Colles'sche Gesetz und die Frage des Choc en retour. Arch. f. Dermat. und Syph. Bd. pag. 117.

FINGEN. Die Vererbung der Syphilis, Wiener Klinik. 1898.

FINGEN. — Sur la descendance des hérédosyphilitiques. Comptes rendus du XIII Congrès international. Paris. 1900.

FORDYCE. — Bacillenbefund bei Syphilis, Inaug. Dissertation, 1888-1889, Berlin.

FORNERY e MARCUS. — Recherches sur le microbe de la Syphilis. Comptes rendus Soc. Biologie, 12 Luglio, 1884, pag. 427.

FOUQUET. — Des essais de bacteriologie et de serotherapie dans la syphilis. Gazz. des hôpitaux, 10 Octob. 1903.

FOURNIER A. — La Syphilis héréditaire tardive. Paris. Masson Edit. 1886.

FOURNIER A. — L'hérédité syphilitique. Paris. Masson Ed. 1891

FOURNIER A. — Stigmata dystrophiques de l'hérédosyphilis. Paris. Rueff Edit. 1898.

FOURNIER A. — Traitement de la Syphilis. Paris 1895. pag. 461-466.

FOURNIER A. ed GILBERT. — Essais de sérotherapie dans la syphilis. La Semaine Med. 27 Avril 1895.

FRANCESCHINI. — A proposito di alcuni tentativi di sieroterapia nella sifilide. Corriere Sanitario, Milano 1899.

FRANCESCHINI. — A proposito di alcune ricerche sperimentali sulla inoculabilità della gomma sifilitica. Giorn. Ital. Malattie Veneree e Pelle. 1904. pag. 372.

FRAENKEL. — Ueber Tracheal und Schilddrüsen-Syphilis. Deutsche med. Woch. 1887. N 48 pag. 1035.

GAILLETON. — Giornale Ital. Mal. Veneree e Pelle. 1867 pag. 201

GASSER. — Serumtherapie bei Syphilis. Diss. Inaug. 1897.

GILBERT e FOURNIER. — Vedi Fournier e Gilbert.

GILETTI. — I bacilli della sifilide. Giorn. Ital. Mal. Veneree e Pelle. 1885. pag. 137.

GILETTI. — Osservazioni sulla ricerca dei bacilli della sifilide. Giorn. Ital. Malattie Veneree e Pelle. 1885. pag. 265.

GOLAZS. — Jahresbericht. X. 1894.

GOLYAKOWSKI — Die resultate der Ueberimpfung der Syphilis auf Ferkel. Russki Skurnal Koshnych i wenericzeskych bolesnjej N. 2. 1901.

GOTTSTEIN. — Zusatz zum Referat über De Giacomis Färbung der Syphilisbacillen. Fortschr. d. med. 1885. N 16.

HAENTEL. — Vorläufige Mittheilung über Versuche von Impfsyphilis der Iris und Cornea der Kaninchenaugen. Archiv f. Ophthalmologie. Berlin 1881. Bd. XXVII. pag. 93-100.

HALLIER. — Die Parasiten der Infections - Krankheiten. Zeitschrift f. Parasitenkunde. Ad. I°. 1868. pag. 180.

HAMONIC e MARTINEAU. — De la bacteridie syphilitique, de l' evolution syphilitique chez le porc. Union médicale. Paris. 1882. pag. 398-403.

HENRIOT e RAPPIN. — Bacilles acido-résistants dans l' urine de syphilitiques. Comp. rendus Société Biologie. T. LV. Mars. 1903 pag. 408.

HERICOURT et RICHET. — Premiers résultats du traitement sérothérapique de la Syphilis dans un cas de tabes, au début chez une ancienne syphilitique. Sem. med. 1895. pag. 34.

HEUSS. — Einige Grundfragen aus der Syphilistherapie. Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. 1901. N 6.

HOCHSINGER. — Ueber pyämisch-septische Infection Neugeborener. Tagebl. d. 60 Versamml. Deutsch. Naturf. und Aerzte in Wiesbaden. 1887. pag. 313.

HOCHSINGER. — Zur hereditären Syphilis. Archiv f. Dermat. und Syph. Bd. XLII. pag. 123.

HOCHSINGER und KASSOWITZ. — Ueber einen Mikroorganismus in den Geweben hereditär-syphilitischer Kinder. Wiener med. Blätter. 1886. N. 1-3.

HOCHSINGER und KASSOWITZ. — Entgegnung auf von Hanstehenden Aufsatz von Kolisko. Wiener med. Blätter. N. 4.

HOFFMANN G. — Zur Aetiologie der Syphilis. Allg. Wiener med. Zeitung. 1894. N 13.

HOFFMANN E. — Die Bedeutung der neueren Versuche, Syphilis auf Thiere zu übertragen. Berliner klin. Wochenschr 1905. N 6

HOLZHAUSER und HUGEL. — Vorläufige Mittheilung über Syphilisimpfungen am Thiere. Archiv f. Derm. und Syph. Bd. 51. Heft. 2. 1900.

HOLZHAUSER und HUGEL. — Mittheilungen über Syphilisimpfungen am Thiere. Archiv f. Derm. und Syph. Bd. 55. Heft 2 1901

HÖNSEL. — Citato: Graef's Archiv f. Ophtalm. Bd. XXVII pag. 43. 1882.

HORAND e PEUCH. — Citati da Stanziale: vedi Stanziale.

HORAND RENÉ. — L'agent pathogène de la syphilis est un hémoprotiste. La Syphilis, 1904. pag. 792.

HUGEL e HOLZHAUSER. — Vedi Holzhauser e Hugel.

HULEDO. — De l'immunité syphilitique. Annales de Dermat. et de syphil. N 5-6 1891.

HUTCHINSON. — A second infection. Archiv of surg. 1894. T. V. pag. 297.

HUTCHINSON. — Second attack of Syphilis. Archiv of surgery 1894. T. V. pag 78.

HUTCHINSON. — On the frequency of phagedoena in second Infection of Syphilis. Archiv of surgery T. VII. 1896, pag. 61.

KAMEN. — Die Syphilisbacillen im Auswurf. Intern. Klin. Rundschau. 1889. N 23.

KARLINSKI. — Versuche mit Serum tertiär-syphil. Personen. Citato da Neumann. Lehrbuch der Syph. 1896. pag. 906.

KASSOWITZ. — Ueber Vererbung und Uebertragung der Syph. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. XXI. 1884.

KASSOWITZ. — Die Vererbung der Syphilis. Wien, 1876.

KASSOWITZ und HOCHSINGER. — Vedi Hochsinger und Kassowitz.

KLEBS. — Ueber Syphilis-Impfung bei Thieren und über die Natur der syphilitischen Contagiums. Allg. med. Central. Zeit. 1878. Berlin. Bd, XLVII.

KLEBS. — Das Contagium der Syphilis. — Archiv. f. exper. Pathol. und Pharmakologie. 1879. Bd. X. pag. 161.

KLEMPERER. — Ueber Syphilis und Smegma-Bacillen. Deutsche med. Wochenschr. 1885. N. 47.

KLOTZSCH. — Untersuchungen über die Natur der Gährungserscheinungen. Zeitschr. f. Parasitenkunde. Bd. 1.^a 1870. pag. 274.

KOEBNER. — Zur Frage der Uebertragbarkeit der Syphilis auf Thiere. Wiener med. Wochenschr. 21 Luglio 1883.

KOKERELL. — Treatment of Syphil. by injections of syphiliticus antitoxine. Brit. Dermat. Journ. 1895. pag. 349.

KOLISKO — Ueber der Kassowitz-und Hochsinger'schen Mikrokokkenbefund bei Lues congenita. Wiener med. Blätter. 1886. N. 4.

KOLISKO. — Replik auf voranstehende Entgegnung. Wiener med. Blätter. N. 5.

KOLLMANN. — Blutserumtherapie bei Syphilis. Schmidt's Jahrbucher d. gesamt. Medicin. Bd. 241. pag. 222.

KOLLMANN. — Erfolglose Behandlung eines Falles schwerer Syphilis mit Hammelblutserum. Schmidt's Jahrb. Bd. 245. pag. 219.

KREMER. — Ueber das Vorkommen von Schimmelpilzen bei Syphilis. Carcinom und Sarcom. Centrallbl. f. Bakt. Bd. XX. N. 2-3. pag. 63.

KUSNITZKY. — Ueber Befund in Sclerosen Secret. Archiv. f. Dermat. und Syphilis. Bd. 48. pag. 65.

ISTAMANOFF. — Behandlung der Syphilis mittelst subcutanen Injectionen von Blutserum junger Schafe. Deutsche Medicinal-Zeitung. 1895. pag. 549.

JAKOWLEW e TARNOWSKY. — Traitement de la Syphilis par le Sérum d'animaux mercurialisés. Ann. de Dermat. et de Syph. 1897. pag. 898.

JOSEPH UND PIORKOWSKY. — Beitrag zur Lehre von den Syphilisbacillen. Berliner med. Gesellschaft 5 März 1902.

JOSEPH UND PIORKOWSKY — Weitere Beiträge zur Lehre von den Syphilisbacillen. Deutsche med. Woch. 1902. N. 50-52.

JOSEPH UND PIORKOWSKY. — Vortrag auf der Versammlung deutscher Naturforscher in Cassel. 1903.

JUSTIN DE LISLE et JULLIEN L. — Ricerche batteriologiche sulla sifilide. Giornale Ital. Malattie Veneree e Pelle. 1901. pag. 387 e Gazzetta Medica di Torino Anno 72. N. 28. pag. 541.

JULLIEN. — Traité pratique des Maladies vénériennes. Paris. Bailliére Edit. 1899. pag. 502 e 1089.

JULLIEN. — Essai de sérothérapie dans la Syphilis. Semaine Médical N. 14. 1898.

JULLIEN — De la Syphilis chez les animaux. Maladies Vénériennes 1899. Paris. pag. 541.

LAMBERT — Étude critique de la sérothérapie dans la Syphilis. Thèse. Paris. 1897.

LA MENSA — L'immunità per la sifilide e la chemiotassi negli animali. Giornale Ital. Mal. Veneree e Pelle. 1899. pag. 519.

LANG. — Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Syphilis. Wiesbaden. 1884-85.

LANG. — Discussione alla Comunic. del Matzenauer: vedi Matzenauer.

LANCERAUX. — Citato nel: Dictionnaire encyclop. des sciences médic. 1884. T. XIV. pag. 498.

LASSAR. — Ueber Impfversuche mit Syphilis am anthropoidem Affen. Berl. Klin. Wochenschr. 1903. N. 52.

LASSAR. — Ueber eine weitere Impfung vom syphilitisch infizierten Schimpanzen. Dermat. Zeitschrift. August. 1904.

LAVERAN ET MESNIL. — Le trypanosomes et trypanosomioses. pag. 275-300. 1904. Masson Ed. Paris.

LEFEBRE. — Du rôle étiologique des bacilles dits syphilitiques. Revue critique. Annales du service de Dermat. de Syphil. et d'Urologie. 1.^o Année N. 2. 1904, Brüsselles.

LEGROS. — Gazette méd. de Paris. 1869. N. 7. pag. 93.

LEGROS ET LANCERAUX. — Vedi Lanceraux.

LEREDDE E DOMINICI. — Vedi Dominici e Leredde.

LETNICK. — Zur Frage der Syphilisimpfung an Thieren und des Vorkommens von Mikroorganismen im syphilitischen Schanker. Wiener medic. Wochenschr. 1883. N. 35.

LEVI. — Su alcuni tentativi di inoculazione di prodotti sifilici negli animali. Giorn. Ital. Mal. Veneree e Pelle 1900. pag. 296.

LEVI. — L'Autosieroterapia della sifilide e la immunizzazione contro il virus sifilitico. Giornale Ital. Mal. Veneree e Pelle 1899. pag. 388.

LEWY. — Ueber Syphilis und Smegma-Bacillen. Inaug. Dissert. Bonn. 1889.

LICHTENSTER E SCHENK. — Studien über den Keimgehalt aseptischer Wunden. Zeitschrift f. Heilkunde. Bd XXII. 1901. Heft. 6.

LINGARD ED EVE. — Vedi Eve e Lingard.

LOEB. — Ueber tingible Körperchen in syphilitischen Producten. Dermat. Ctbl. N. 1. 1898.

LOSDORFER. — Vorläufige Mittheilung über einen neuen eigenthümlichen Befund im Blut Syphilitischer. Wiener Klin. Wochenschr. N. 18. 1900.

LOSTORFER. — Ueber die specifische Unterseinbarkeit des Blutes Syphilitischer. Archiv f. Dermat. und Syph. 1872. Bd. 1.^o pag. 115-134.

LURJE. — Ueber den Einfluss der subcutanen Pferdeblutserum Injectionen auf das Blut der Syphil. Archiv f. Dermat. und Syph. Bd. XXXVI. pag. 429.

LUSTGARTEN. — Ueber specifische Bacillen in Syphilitischen Produkten. Wiener med. Woch. N. 47. 1884.

LUTSGARTEN. — Syphilis-Bacillen. Jahrbucher der. K. K. Gesellschaft der Aerzte. tom. 1.^o 1885. pag. 48.

MARCUS. — Nouvelles recherches sur le microbe de la Syphilis. Thèse de Paris. 1888.

MARCUSE. — Ueber die jetzigen Stand der Syphilis und Smegma-Bacillenfrage. Vierteljahresschrift f. Dermat. und Syphilis. 1888. Heft. 3.^o

MARCUSE. — Ueber die jetzigen Stand der Lehre von Schankercontagium. Gesellschaft der Aerzte in Budapest. Sitzung vom. 23 Nov. 1880,

MARSCHALKO. — Ueber die Bacillen der Syphilis. Pester med. chirurg. Presse, 1891, N. 16.

MARTINEAU. — Société médicale des hôpitaux. Seances 12-26 Fennaio 1883.

MARTINEAU et HAMONIC. — De la bacteridie syphilitique, de l'evolution syphilitique chez le porc. Union médical, Paris, p. 391-403.

MATTERSTOK. — Ueber Bacillen bei Syphilis. Mittheil. a. d. med. Klinik d. Univers. Würzburg. Wiesbaden. 1886.

MATZENAUER. — Ausfall der regionären Lymphdrüsenschwellung nach Exzision des syph. Primäraffectes, zugleich ein Beitrag zur Frage: Wann wird Syphilis Konstitutionell? Archiv f. Derm. u. Syph. 1900.

MATZENAUER. — Des différents modes de transmission héréditaire de la Syphilis. Société império-royale des mèdecins de Vienne. 14 Febbraio 1903.

MATZENAUER. — Lehrbuch der Syphilis und venerische Erkrankungen. Wien. 1903. Braunmüller Edit.

MATZENAUER. — Die Vererbung der Syphilis. Vien. 1903. Braumüller Edit.

MAURIAC. — La Syphilis. Paris. 1890. Bailliere Edit.

MAZZA. — A proposito della sieroterapia nella sifilide. Giorn. Ital. Malattie Vereree e Pelle Fasc. II.^o 1893.

MAXWELL. — Behandlung mit immunisirtem Blutserum. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XXII. pag. 269.

MESNIL E LAVERAN. — Les trypanosomes et trypanomioses. pag. 275-300. 1904. Masson Edit. Paris.

METCHNIKOFF ET ROUX. — Etudes expérimentales sur la Syphilis. Premier mémoire. Annales Inst. Pasteur. Dicembre 1903.

METCHNIKOFF et ROUX. — Etudes exspérimentales sur la Syphilis. Deuxième mèmecire. Annales Inst. Pasteur. Gennaio 1904.

METCHNIKOFF et ROUX. — Etudes expérimentales sur la Syphilis. Troisième mémoire. Annales Inst. Pasteur. Novembre 1904.

MOORE. — Behandlung der Syphilis mit specifischen Serum. Dermat. Zeitschrift. Bd. VIII. 1902.

MORISANI. — Nuove contribuzioni allo studio della sifilide sperimentale. Morgagni 1884.

MORISON. — Ueber das Vorkommen von Bacterien bei Syphilis. Wiener med. Wochenscher. N. 13. 1887.

MOSSÉ. — Gazette hebdom. d. sciences méd. de Montpellier. 1887.

MÜELLER-KANNBERG. — Serum-therapie bei Syphilis. Archiv. f. Derm. u. Syph. Bd. XXXV pag. 189.

NEISSER. — Syphilis; in Ziemssen Handbuch. Leipzig. 1893.

NEISSER. — Ueber Versuche Syphilis auf Schweine zu übertragen. Archiv. f. Dermat. u. Syph. Bd. 59. 1902.

NEISSER. — Was wissen wir von einer Serumtherapie bei Syphilis und wass haben wir von ihr zu erhoffen? Festschrift zu Ehren von Philipp Joseph Pick. Leipzig, 1898.

NEISSER. — Meine Versuche zur Uebertragung der Syphilis auf Affen. Deutschen medic. Wochenschrift. N. 38-39. 1904.

NEUMANN. — Ueber die Uebertragbarkeit der Syphilis auf Thiere. Wiener medic. Wochenschr. 21 Luglio 1883.

NEUMANN. — Haemotherapie der Syphilis. Therap. Wochenschr. 1896.

NEUMANN. — Hämotherapie der Syphilis. Lehbuch der Syphilis. 1896. Wien. A. Hölder. pag. 906.

OBRASZOW. — Veränderung der Lymphdrüsen beim weichen und harten Schanker. H. Petersb. Woch. N. 30. 1881.

OLTRAMARE. — La lois de Colles et la vaccination antisiphilitique. Ann. de Dermat. III^e 1882. pag. 128.

ORCEL et TALLOT. — Sur la nature parasitaire de la Syphilis. Lyon medical 1894. N. 19.

ORLOFF. — Zur Frage über die Differentialdiagnose zwischen tuberculösen und gummosen Affectionen periarticulärer Gewebe und articulärer Synovialhäute. Wratsch. 1887. N. 9-14.

PALTAUF. — Discussione alla comunicazione del Matzenauer. Vedi Matzenauer.

PAULSEN. — Mittheilung im ärztlichen Verein Hamburg. München. med. Woch. 1092.

PELLIZZARI C. — Tentativi di attenuazione della sifilide. Giorn. Ital. Mal. Ven. e Pelle. Fasc. 3.^o 1892.

PELLIZZARI C. — Tentativi di attenuazione della sifilide. *Lo Sperimentale*. Firenze 1894 Bd. XLVIII. N. 9 pag. 161-172.

PELLIZZARI C. — Della sieroterapia nella sifilide. *Giorn. Ital. Mal. Veneree e Pelle* Fasc. III.^o 1894.

PELLIZZARI C. — Sifilide. Trattato italiano di patologia e terapia medica. Vallardi Edit. Milano. 1894.

PESCEL. — Die Bacillen der Syphilis. *Centrallblatt f. Augenheilkunde*. 1882. pag. 313.

PETRONE — Sulla trasmissione della sifilide agli animali. *Gazzetta medica Ital. Lombardia* N. 31 pag. 313. 1884.

PEUCH e HORAND. — Vedi Horand e Peuch.

PFEIFFER. — Ueber Bacterienbefunde in der normalen männlichen Uretra und den «Syphilisbacillus» Max Joseph. *Wiener Klinisch. Woch.* 1903. N. 26.

PINI. — Ricerche batteriologiche nella sifilide secondaria. *Giorn. Ital. Malattie Veneree e Pelle*. 1902. pag. 749.

PICK. — Diskussionsbemerkungen zum Vortrage Josephs und Piorkowskis auf der 74. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Karlsbad. *Verandlungen*. pag. 495

PIORKOWSKY und MAX JOSEPH. — Vedi Joseph und Piorkowsky

PIORKOWSKY. — Heilserumtherapie bei Syphilis. *Centrallblatt für Therap.* 1896. pag. 620.

PROFETA. — Sulla sifilide per allattamento. *Lo Sperimentale* 1865

PROFETA. — Trattato pratico delle malattie veneree. Palermo. 1888.

PUERTO. — Serothérapie der Syphilis. *Semaine Med.* 1896.

QUEYRAT. — A propos de l'inoculation du chancre syphilitique. *Société médicale des hôpitaux. Paris. Séance du 13 Janvier 1905.*

RADICE e DE MICHELE. — Vedi De Michele e Radice.

RAPIN et HENRIOT. — Vedi Henriot e Rappin.

RAVANEL. — An experiment in the transmission of syphilis to calves. *American Journal of the Med. Sciences.* April 1898.

REBATEL. — Citato da Jullien. *Maladies vénériennes*, 1889. Paris. pag. 540.

RICHET et HERICOURT — Vedi Hericourt et Richet.

RISSE e CIPOLLINA. I nostri risultati nella sieroterapia della sifilide. Comunic. al Congresso Intern. dermat. di Berlino. Settembre 1904.

RISSE e CIPOLLINA. — Ulteriori ricerche sulla sieroterapia antisifilitica. Genova. Papini Edit. 1905.

ROBIN. — Die Aetiologie der Syphilis. Int. med. Mag. Ott. 1901.

ROCHON. — Des indications de la sèrothérapie dans la syphilis. Med. mod. N. 70. 1896. pag. 386.

ROCHON. — Die Virulenz des Sperma bei der Secundären Lues. La Méd. Mod. 1896. N. 30.

ROSEN. — Ueber die Nachkommenschaft der Syphilitischen. Citato da Neisser: Was wissen wir...

ROUX ET METCHNIKOFF. — Vedi Metchnikoff e Roux.

SABOURAUD. — Quelques faits relatifs à la méthode de coloration de Lustgarten. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. N. 3.

SALMON. — Recherches expérimentales sur l'inoculabilité de la gomme syphilitique. La Syphilis. 1904. pag. 404.

SALMON ET ARNALD. — Vedi Arnald et Salmon.

SCARENZIO. — Lo stato attuale della emoterapia. Lettura alla Società Medica della Svizzera italiana. Sed. 15 Giugno 1893. Lugano.

SCHENK UND LICHTENSTERN. — Studien über den Keimgehalt aseptischer Wunden. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. XXII. 1901. Heft. 6.

SCHNEIDER ET BUFFART. — Syphilis et dourine. Rev. de méd. N. 2. 135.

SCHÜTZ ET DOUTRELEPONT. — Vedi Doutrelepont et Schütz.

SCHÜLLER MAX. — Beitrag zur Kenntniss der Syphilis Aetiologie. Centrallbl. f. Bakter. Bd. XXXVII. pag. 516. 1900.

SCHÜLLER MAX. — Mittheilung über die protozoähnlichen Parasiten bei Syphilis. Dermat. Zeitschrift. Bd. X. pag. 333. 1903.

SIGMUND. — Ueber Syphilisation. Wiener med. Wochenschr. 1852. Bd. II^o pag. 774.

SIGMUND. — Impfung der Syphilis auf Thiere und Ruchimpfung. Deutsche Klinik Berlin. 1853. Bd. III^o pag. 181.

SIGMUND. — Impfungen mit Syphilitischen Eiter auf Thiere. Wiener med. Woch. 1881. pag. 49.

SIGNORINI. — Vaccinazione e Sifilide. Lo Sperimentale. Marzo 1888.

SPERK. — Oeuvres complètes. T. II. Paris. 1896. pag. 614-616.

STANZIALE. — Inoculazione di prodotti sifilitici al maiale ed ai conigli. Giornale Ital. Mal. Ven. e Pelle. Fasc. V. 1902.

SUKOFF. — Ein Beitrag zur Serothérapie der Syphilis. Centrallbl. f. Bact. Bd. XXII. pag. 24.

SWEDIAUR. — Traité complet des maladies vénériennes T. I^o pag. 79. 1817.

TAGUCHI UND DISSE. — Vedi Disse e Taguchi.

TALLOT ET ORCEL. — Vedi Orcel et Tallot.

TARNOWSKY. — Sérothérapie als Heilmittel bei Syphilis. Archiv f. Dermat. u. Syph. Bd. XXXVI. pag. 63.

TARNOWSKY. — La Syphilis binaire et l'hérédité syphilitique. La Semaine Medicale. 1903.

TARNOWSKY ET JAKOWLEW. — Traitement de la Syphilis par le sérum d'animaux mercurialisés. Ann. de Dermat. et Syph. 1897. pag. 898.

TAVEL ET ALVAREZ. — Vedi Alvarez e Tavel.

TAYLOR. — A case of second infection with syphilis and a case of syphilitic infection in a person Hereditarily syphilitic. Journ. of cut. and ven. dis. Decembre. 1890.

TEXO. — Contribution a l'étude de la syphilis. Paris. 1888.

TEXO. — Contribution a l'étude de la Syphilis. Societé médic. des hôpitaux. Paris. 1889.

TOMMASOLI. — Sulla immunità nella lebbra e nella sifilide. Gazzetta medica delle Marche. Anno 1.^o N. 1.^o 1891.

TOMMASOLI. — Sull'azione del siero di sangue di agnello contro la sifilide. Gazzetta degli Ospedali. 1892.

TOMMASOLI. — Sulla emoterapia della sifilide. Giorn. Ital. Mal. Venereo e Pelle. Fasc. V. 1892.

TOMMASOLI. — Sui diversi metodi di emoterapia della sifilide. Riforma medica. N. 20-21. 1893.

TOMMASOLI. — Sifilide e Siflismo. Riforma medica 1896. N. 93-94-95.

TOURENNE. Inocul. de la Syphilis aux animaux. Gazz. médic. de Paris. pag. 544. 1850.

TRIBOULET. — Sérothérapie dans la Syphilis. Compt. rendus Soc. de Biologie. Paris. 1895.

TECHERNOGUBOW. — Syphilis-Behandlung mit Pferdeblutserum. Dermat. Zeitschrift. Bd. IV. 1897. pag. 100.

UHLENHUT UND BRIEGER. — Da Metchnikoff et Roux: Études expérimentales sur la Syphilis. Première mémoire. Ann. Inst. Pasteur. Decembre 1903.

VAIDA. — Lostofer's che Syphiliskoerperchen. Wiener med. Wochenschr. 1879. N. 8-9.

VAUGHAN. — Versuche mit thierischem Blutserum bei Syphilis-Behandlung. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XXI. pag. 330.

VERNOIS. — Citato da Jullien: Maladies vénériennes. Paris. 1899. pag. 540.

VITNER. — Beitrag zur Studium der Serotherapie bei der Syphilis. Diss. Bukarest. 1898.

VIEWOROWSKY. — Essais du traitement de la Syphilis secondaire par le sérum sanguin des syphilitiques tertiaires. Wratsch. e. Journal Malad. Cutanées et Syphilit. 1895. pag. 745.

VON NIESSEN. — Der Syphilisbacillus. Wiesbaden. Verlag von Bergmann. 1896.

VON NIESSEN. — Weiteres über das Syphiliscontagium. Wiener med. Woch. N. 36. o897.

VON NIESSEN. — Aussehen und Lagerung das Syphiliscontagium im Gewebe. Virchow's Archiv. Bd. 149. pag. 124.

VON NIESSEN. — Ein neues Beitrag zur Syphilisaetiologie. Centrallbl. f. Bacter. Bd. XXIII. 1898. N. 1-4.

VON NIESSEN. — Die neueren Ergebnisse der aetiologischen Syphilisfortschung. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte im Aachen. 1900.

VON NIESSEN. — Das Syphiliscontagium. Ein zuverlässiges Verfahren zur Züchtung des Syphiliserregers aus dem Blute. Beitrag zur Syphilisforschung. 1900.

WAELSCH. — Ueber Bacillenbefunde bei Syphilis. Archiv. f. Dermat. und Syph. Bd. LXVIII. 1903. pag. 178.

WARD. — On the pathology of Syphilis. Lancet. 1902. Bd. II.^o pag. 604.

WELANDER. — Sur la présence des bacilles du smegma. Nordiskt Medicin. Archiv. 1887, N. 25.

WINKLER. — Ueber eigenthümliche specifisch färbhare Gebilde in Syphilitischen Produkten. Wiener Klin. Wochenschr. N. 17. 1887.

WINKLER. — Ueber tingible Kugeln in Syphilitischen Produkten. Archiv. f. Dermat. u. Syphilis. Bd. 46. 1898.

WINTERNITZ. — Diskussionbemerkungen zum Vortrage Josephs und Piorhowskys auf der 74 Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Karlsbad. Verhandlungen. pag. 495.

WINTERNITZ. — Diskussionbemerkungen auf dem VIII Congress der deutschen dermat. Gesellschaft zu Sarajewo. 1903.

ZEISSL. — Untersuchungen über den Lustgarten'schen Bacillus in Syphilisprodukten und Secreten derselben. Wiener medic. Presse. 1885. N. 48.

ZEISSL. — Die Wesenheit des Syphiliscontagium. Wiener med. Zeitung. 1887. N. 32-34.

ZEISSL. — Traité clinique et thérapeutique des maladies vénériennes. Paris. Delabaye Edit. 1888.

